

Stereoselektive Totalsynthese
des Deplancheins
sowie Reaktionen zu Derivaten
des Yohimbins

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt
beim Fachbereich Chemie der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

von
Michael Casutt
aus Berlin

Frankfurt am Main
1984

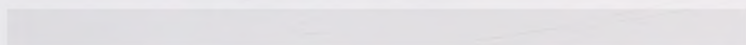
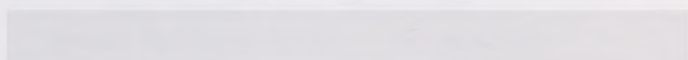


STEREOSCOPE

DEPT. OF AGRICULTURE



Digitized by the Internet Archive
in 2026



**STEREOSELEKTIVE TOTALSYNTHESE
DES DEPLANCHEINS
SOWIE
REAKTIONEN ZU DERIVATEN
DES YOHIMBINS**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt
beim Fachbereich Chemie der
Johann Wolfgang Goethe - Universität
zu Frankfurt am Main

von
Michael Casutt
aus Berlin

Frankfurt am Main
1984

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Chemie
der Johann Wolfgang Goethe - Universität in
Frankfurt am Main

Dekan:	Prof. Dr. E. Fries
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. P. Rosenmund
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Quinkert

Tag der mündlichen Prüfung und Tag der Promotion:
15. Juni 1984

Für meine Eltern

Diese Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1979 bis August 1983 am Institut für Organische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main durchgeführt.

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. Rosenmund, danke ich sehr herzlich für die zahlreichen Anregungen und wertvollen Ratschläge, mit denen er die Arbeit förderte.

Mein weiterer Dank gilt allen Mitgliedern des Arbeitskreises sowie der Spektroskopischen Abteilung, insbesondere Herrn Dr. G. Zimmermann, für stete Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen	4
1. Einleitung	6
2. Biosynthese	8
2.1. Biosynthese von Alkaloiden des CORYNANTHE- STRYCHNOS-Typs	8
2.2. Biomimetische Synthesen	9
3. Stereochemie der β -Carbolin-Alkaloide . . .	11
4. Synthesestrategien	15
5. Zielsetzung	31
6. Darstellung der tetracyclischen Indolderivate	33
6.1. 3-Ethoxycarbonyl-6,7-dihydro-12H-indolo [2,3-a]-chinoliziniumchlorid <u>105</u>	34
6.2. 3-Ethoxycarbonyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro- indolo[2,3-a]-chinolizin <u>106</u>	36
6.2.1. Konformationsanalyse des tetracyclischen Esters <u>106</u>	38
6.2.2. Spektroskopische Methoden zur Konfigurations- und Konformationsaufklärung	39
6.3. 3-Formyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo [2,3-a]-chinolizin <u>103</u>	41
7. Stereoselektive Totalsynthese des ($\pm$)-Deplancheins <u>93</u>	44
7.1. Synthesestrategien	45
7.2. ($\pm$)-Deplanchein <u>93</u>	47
8. Reaktionen quartärer Nikotinsäureester . . .	51

8.1.	Darstellung der Anhydrobase <u>137</u>	52
8.2.	Disproportionierung eines Dihydropyridinium- salzes; Darstellung des vinylogenen Urethans <u>148</u>	53
8.3.	Addition von Acetessigester an das Pyri- dinium-Salz <u>105</u> ; Darstellung der Verbin- dungen <u>157</u> und <u>158</u>	60
9.	Anellierungsversuche mit 3-Methoxycarbonyl- 1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]- chinolizin <u>99</u>	71
9.1.	Pseudo-2-[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3- methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octa- hydro-indolo[2,3-a]-chinolizin <u>176</u>	71
9.1.1.	Zur Stereochemie der Michael-Addition . . .	77
9.1.2.	Versuche zur Epimerisierung an C-12b; Darstellung der Verbindung <u>185</u>	79
9.2.	Versuche zur 1,4-Addition von Acetessig- ester und Acetondicarbonsäureester an <u>99</u> ; Darstellung der Verbindungen <u>186</u> und <u>188</u> .	83
10.	Anellierungsversuche mit 3-Formyl-1,4,6,7, 12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin <u>103</u>	86
10.1.	Reaktion von <u>103</u> mit Phenylsulfinylaceton; Darstellung der Verbindung <u>196</u>	87
10.2.	Reaktion von <u>103</u> mit dem Lithiumcuprat des Acetondimethylhydrazons; Darstellung der Verbindungen <u>200</u> und <u>201</u>	88

10.3.	Zur Reaktion von <u>103</u> mit Acetessigester . . .	91
10.3.1.	16 α -Methoxycarbonyl-17 α -hydroxy-17 β ,19 β (3-methoxycarbonyl-2-hydroxyprop-2-eno)- pseudo-Yohimban <u>205</u> ; 16 α -Methoxycarbonyl-17 β -hydroxy-17 α ,19 α (3-methoxycarbonyl-2-hydroxyprop-2-eno)- 3-epiallo-Yohimban <u>206</u>	91
10.3.2.	19 β -(3-Oxobutansäuremethylester-2-yl)-17- hydroxy-17-methyl-18-oxa-3-epiallo- Yohimban <u>207</u>	98
10.3.3	16-Methoxycarbonyl-17,19 α -dihydroxy-allo- Yohimb-16-en <u>208</u> ; 16-Methoxycarbonyl-17-hydroxy-19 α (3-Oxo- butansäuremethylester-2-yl)-allo-Yohimb- 16-en <u>209</u> ; 17-Oxo-allo-Yohimb-18-en <u>210</u>	102
11.	Zusammenfassung	108
12.	Experimenteller Teil	110
12.1.	Vorbemerkungen	110
12.2.	Synthesen	112
12.3.	Spektrenanhang (¹ H-NMR-Spektren)	155
13.	Literaturverzeichnis	184
	Formelübersicht	200

Vorbemerkungen:

Die angegebenen Konfigurationsformeln geben in der Regel die relative Konfiguration wieder und stehen stellvertretend für das Racemat.

Zur Numerierung der Verbindungen dienen doppelt unterstrichene arabische Zahlen; in Klammern stehende Zahlen verweisen auf die Literaturzitate in Kapitel 13.

Tetracyclische Indol-Derivate unterliegen der Chinolizin-, pentacyclische Systeme der Yohimban-Nomenklatur.

Verwendete Abkürzungen:

Ac	Acetyl
ax.	axial
n-Bu	n-Butyl
Bz	Benzyl
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
$\uparrow D_2O$	das 1H -NMR-Signal tauscht gegen D aus
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
δ	chemische Verschiebung [ppm] im NMR-Spektrum relativ zu TMS
EDTA	Ethylendiamin-N,N,N',N'-tetraessigsäure
eq.	equatorial
Ether	Diethylether
E	molarer Extinktionskoeffizient
GLc	Glucose
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriimid
i.Vak.	im Vakuum

J	Kopplungskonstante [Hz]
konz.	konzentriert
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
λ	Wellenlänge [nm]
m	Multiplett
NADP ⁺ /NADPH	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (oxidierte Form/reduzierte Form)
ORD	Optische Rotationsdispersion
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PPA	Polyphosphorsäure
q	Quartett
s	Singulett
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
sh	Schulter (UV)
t	Triplett
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Triton B	Benzyltrimethylammoniumhydroxid
Zers.	Zersetzung

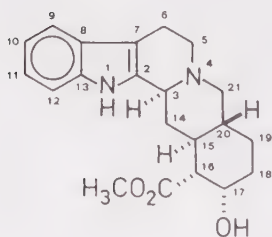
1. Einleitung

Yohimbin 1 und Reserpin 2 sind zweifellos wichtige Repräsentanten der - mittlerweile fast unüberschaubaren - Familie der Indolalkaloide.

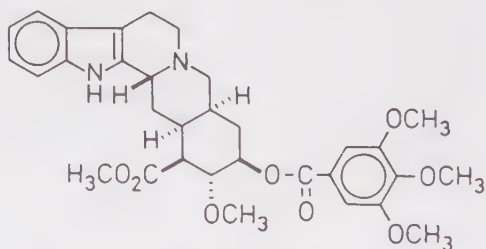
Im Hinblick auf eine Synthesestrategie werfen beide Strukturen trotz ähnlicher Konstitution deutlich verschiedene Probleme auf, in erster Linie eine Konsequenz des unterschiedlichen Arrangements der Chiralitätszentren in den Ringen E.

Die klassischen Totalsynthesen des Reserpins von R.B. Woodward et al. (1) sowie des Yohimbins von E.E. van Tamelen et al. (2) belegen eindrucksvoll die Lösung der stereochemischen Problematik ("From the first, we looked upon the synthesis of reserpine as an exercise in stereochemistry" (1)).

Es dauerte mehr als zwanzig Jahre, bis zwei weitere Reserpin-Synthesen publiziert wurden (3,4).



1



2

Yohimbin, als Rohprodukt lange bekannt, wurde erstmals 1980 aus *Aspidosperma quebracho blanco* Schlecht. isoliert (5) und später als das Hauptalkaloid von *Corynanthe yohimbe* Schum. identifiziert (6). Heute wird Yohimbin großtechnisch meist aus Rauwolfia-Arten gewonnen.

Nachdem die Struktur des Alkaloids bis auf die Position der Hydroxyl-Gruppe durch Abbaureaktionen abgeleitet werden konnte (7-9), schlug B. Witkop 1943 die korrekte Konstitution vor (10). Die Aufklärung der relativen Konfigurationen gelang etwa zehn Jahre später, Resultat der brillanten Untersuchungen von M.-M. Janot (11) und R.C. Cookson (12). Die absolute Konfiguration des natürlichen (+)-Yohimbins, zunächst durch Anwendung der Methode der Molrotationsdifferenzen von W. Klyne (13) bzw. via ORD-Messungen von C. Djerassi (14) abgeleitet, wurde 1964 von Y. Ban durch chemische Korrelation mit L-(+)-Atrolactinsäure bestätigt (15).

Zahlreiche Indolalkaloide zeichnen sich durch eine bemerkenswerte pharmakologische Wirkung bzw. Wirksamkeit aus. So gehören einige dimere Verbindungen als Mitosehemmstoffe zu den derzeit wirksamsten Zytostatika (16,17). Reserpin, in der indischen Volksmedizin in unreiner Form als Pflanzenextrakt schon sehr lange im Gebrauch (18-20), wurde aufgrund seiner sedierenden Eigenschaften zunächst als Neuroleptikum eingesetzt. Heute beschränkt sich die therapeutische Anwendung dieses Alkaloids hauptsächlich auf die Hypertonie-Behandlung (21), wobei es, teilweise in Kombination mit Yohimbin, begrenzt zum Einsatz kommt.

Trotz der großen Fortschritte bei der biotechnologischen Produktion pharmakologisch wertvoller Alkaloide durch pflanzliche Zellsuspensionskulturen (22,23) ist es nach wie vor unerlässlich, über eine breit und flexibel angelegte Synthesestrategie neue Indolalkaloide aufzubauen und deren Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu studieren (24).



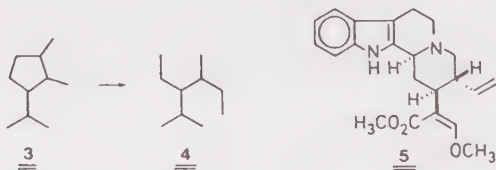
2. Biosynthese

2.1. Biosynthese von Alkaloiden des CORYNANTHE-STRYCHNOS-Typs (Corynanthein-, Heteroyohimbin-, Yohimbin-Gruppe)

Die Mehrzahl der Indolalkaloide mit dem Grundgerüst des Tetrahydro- β -Carbolins ist formal ableitbar aus einer Mannich-Kondensation von Tryptamin und einem aliphatischen C_{10} -Aldehyd mit nachfolgender Cyclisierung (25).

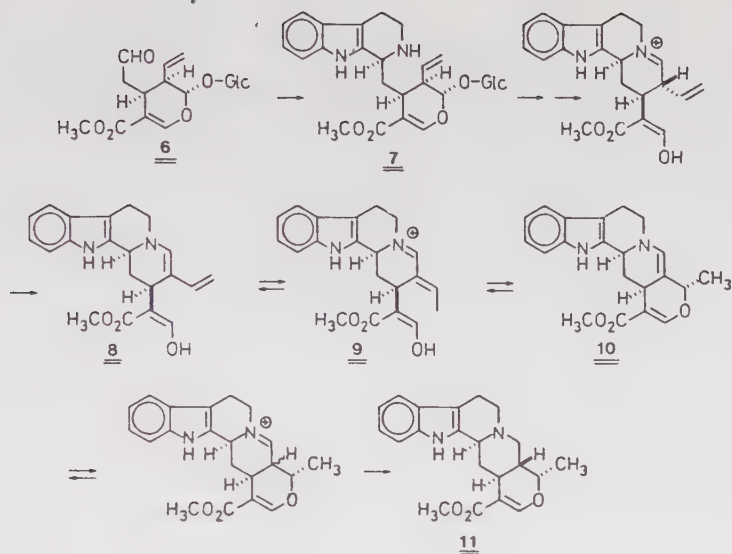
Tryptamin wird vor oder zu Beginn der biosynthetischen Cyclisierungssequenz aus der Aminosäure Tryptophan gebildet (26). Herkunft und Struktur der C_{10} -Einheit waren lange Objekt etlicher Theorien (8, 27-33), die aber aufgrund neuer experimenteller Details (Fütterungsversuche mit markierten Verbindungen) verworfen werden mußten (25, 33-35).

Die sog. Thomas-Wenkert-Hypothese, die ein cyclopentanoides Monoterpen 3 als Vorläufer der Indolalkaloide, z.B. Corynanthein 5, postulierte, ließ sich experimentell bestätigen (25, 33, 35).



Heute geht man davon aus, daß die meisten Indolalkaloide, die das sog. Klasse-I-Skelett 4 enthalten, aus den Monoterpen-Glucosiden Loganin bzw. Secologanin 6 gebildet werden (25).

Schlüsselverbindung der Biosynthese ist das Strictosidin 7 (36-39), Ausgangsmaterial von nahezu 1500 Indolalkaloiden (22). Folgendes Schema zeigt einen Ausschnitt aus der angenommenen Biosynthesesequenz des pharmakologisch äußerst wichtigen Ajmalicins 11 (22, 40, 41):

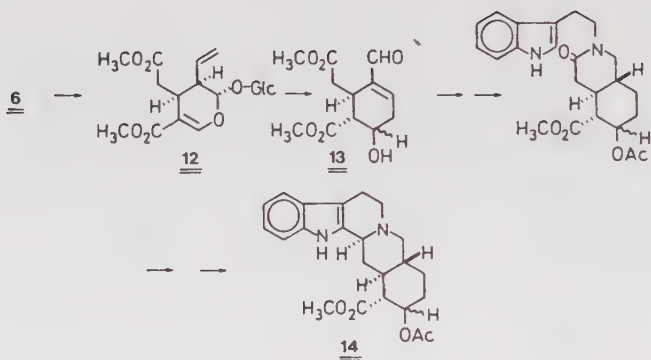


Im Gegensatz zur Bildungssequenz der Ajmalicin-Gruppe ist die Biosynthese der Yohimbin-Gruppe nicht geklärt (25).

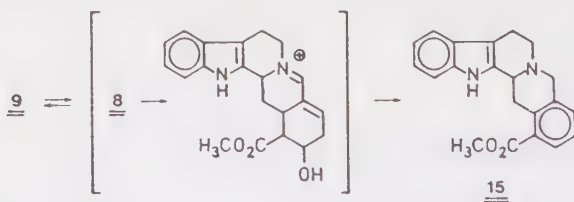
Man vermutet allerdings, daß aus einem geeigneten Vorläufer mit Klasse-I-Skelett vor oder nach der Reaktion mit Tryptamin/Tryptophan der Ringschluß zwischen C-17 und C-18 erfolgen könnte (25, 34).

2.2. Biomimetische Synthesen

Man versuchte zunächst, Secologanin 6 in einen Carbocyclus umzuwandeln. Oxidation und Veresterung lieferten 12, aus dem mit β -Glucosidase bei pH 7 die epimeren Cyclohexene 13 via vinyloge Aldolreaktion entstanden. Nach Reaktion mit Tryptamin und Bischler-Napieralski-Ringschluß ließen sich u.a. die epimeren Yohimbin-Acetate 14 isolieren (42).



Kürzlich gelang einer französischen Arbeitsgruppe die erste biomimetische Synthese des Yohimbin-Gerüsts aus einem Biosynthese-Vorläufer der Heteroyohimbin-Alkaloide, dem (E)-4,21-Dehydrogeissoschizin 9 (43). Deprotonierung von 9 führte bisher ausschließlich zum Cathenamin 10 (44), das korrespondierende Dienamin 8 wurde nicht erhalten. Deprotonierte man jedoch mit basischem Aluminiumoxid in Trichlormethan-Suspension und reduzierte sofort anschließend, so konnte u.a. das Dihydrogambirtannin 15 mit geringer Ausbeute isoliert werden.

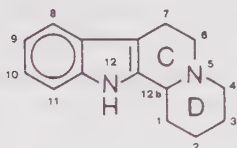


Die zusätzliche Bildung von 19-epi-Ajmalicin zeigt, daß 9 mit dem Dienamin 8 und dem isomeren Immoniumsalz (Z)-9 im Gleichgewicht stehen kann und unterstützt die Schlüsselposition des 4,21-Dehydrogeissoschizins innerhalb der Biosynthese von Alkaloiden des CORYNANTHE-STRYCHNOS-Typs.

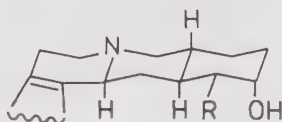
3. Stereochemie der β -Carbolin-Alkaloide

Ein substituiertes Tetrahydro- β -Carbolin vom Indolochinolizidin-Typ 16 ist das Grundgerüst etlicher Alkaloide, die zur Yohimbin-, Ajmalicin- und Corynanthein-Gruppe gehören (45).

Yohimbin 1 enthält fünf Chiralitätszentren, von denen vier in der thermodynamisch stabileren Konfiguration vorliegen (46).



16



1

Alle bekannten natürlich vorkommenden Stereoisomeren des Yohimbins und die meisten Corynanthein-Typ-Alkaloide besitzen wie die Vertreter der Ajmalicin-Gruppe die 15α -Konfiguration (45,47). Sie werden vier Reihen zugeordnet, wobei zwischen den relativen Konfigurationen an C-3 und C-20 (Yohimban-Nomenklatur) unterschieden wird (48-52):

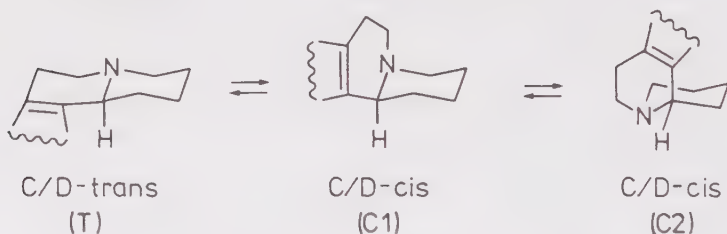
Reihe	3-H	15-H	20-H
Normal	α	α	β
Pseudo	β	α	β
Allo	α	α	α
Epiallo	β	α	α

Damit gehört Yohimbin der Normal-Reihe, Reserpin der Epiallo-Reihe an.

Im Gegensatz zum Dekalin-System sind Chinolizidine aufgrund der Invertierbarkeit des tertiären Stickstoffatoms konformationell beweglich (47,53), wobei trans-Chinolizidin ca. 16-17 kJ/Mol stabiler als die cis-Form sein sollte (47).

Die Größe des freien Elektronenpaares an N_b ist in der Regel mit der eines Wasserstoffatoms vergleichbar, wie Untersuchungen an N-Alkylpiperidinen zeigten (54-58). Die Bindungslängen der C-C- und C-N-Bindungen sind ähnlich, die Bindungswinkel C-C-C und C-N-C annähernd identisch (47).

Somit sind beim Tetracyclus 16 folgende drei Konformationen prinzipiell möglich:



Bei 2,3-disubstituierten Indolochinolizidinen erlaubt die Konformationsanalyse (47,50) Aussagen hinsichtlich der wahrscheinlichsten Konformation(en) für jede der vier o.g. Konfigurationen unter den Annahmen:

- Abschätzung der sterischen Wechselwirkungen im Ring D wie in entsprechend substituierten Cyclohexanen (59),
- Halbsesselkonformation für Ring C in Analogie zum Cyclohexen (60),
- Sesselkonformation für Ring D,
- Sessel- bzw. Halbsesselkonformation für Ring E (52), falls vorhanden.

Mit diesen Annahmen und Einschränkungen sind für die stereoisomeren Yohimbine folgende Konformationen zu diskutieren:

Normal-Reihe: N_T (Ring D-Inversion wegen D/E-trans-Verknüpfung nicht möglich)

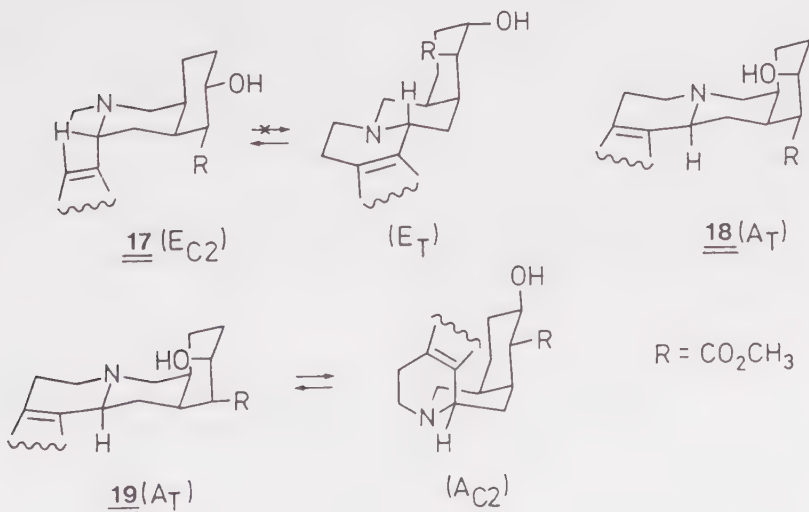
Pseudo-Reihe: P_{C2} , (P_{C1})

Allo-Reihe: A_T , A_{C1} , A_{C2}

Epiallo-Reihe: E_T , E_{C1} , E_{C2}

Durch die Nomenklatur A_T , A_{C1} etc. sind die entsprechenden Konformeren eindeutig charakterisiert (61,62).

Während nach Konformationsanalyse der unsubstituierten Stammverbindungen Allo- und Epiallo-Yohimban die Konformationen A_T bzw. E_T favorisiert werden (47,63) - der Indolrest ist jeweils equatorial anelliert -, ist die Population der drei Konformationen der Allo- und Epiallo-Yohimbine entscheidend von den Konfigurationen an C-16 und C-17 abhängig. Drei Beispiele sollen dies verdeutlichen:

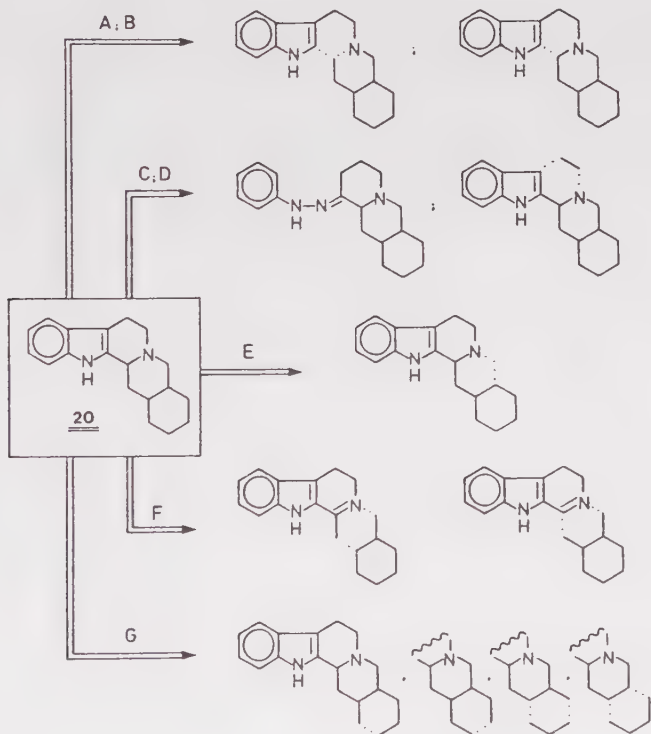


Di- und trisubstituierte Alkaloide der Epiallo-Reihe, z.B. 3-epi- α -Yohimbin 17 oder auch Reserpin 2, liegen ausschließlich in der E_{C2} -Konformation vor, da die Alternative E_T alle Ring E-Substituenten in die thermodynamisch ungünstigen axialen Positionen zwingen würde (62,64,65). Außerdem würde der Substituent an C-16 erhebliche 1,3-diaxiale Wechselwirkungen induzieren. Der sterische Einfluß einer axialen Hydroxyl-Gruppe an C-17 ist offenbar erheblich geringer, da für 17-epi- α -Yohimbin 18 die A_T -Form als stabilste Konformation nachgewiesen wurde (62). Demgegenüber ist die A_T -Konformation im 17-epi-allo-Yohimbin 19 deutlich destabilisiert. Experimentelle Befunde deuten auf ein A_T - A_{C2} -Gleichgewicht hin (62).

Mithilfe spektroskopischer Sonden läßt sich ein tetra- oder pentacyclisches Indolochinolizidin-Derivat einer der vier genannten Konfigurationen zuordnen. Außerdem ist die stabilste Konformation der flexiblen Allo- und Epiallo-Konfigurationen in der Regel diagnostizierbar.

4. Synthesestrategien

Vor der Diskussion wesentlicher Synthesestrategien, die zum Aufbau des Yohimbins, seiner Stereoisomeren oder konstitutionell ähnlicher Verbindungen führten, erscheint es sinnvoll, unter konstitutionellen Aspekten zunächst das unsubstituierte Grundgerüst des Yohimbans 20 retrosynthetisch zu analysieren.



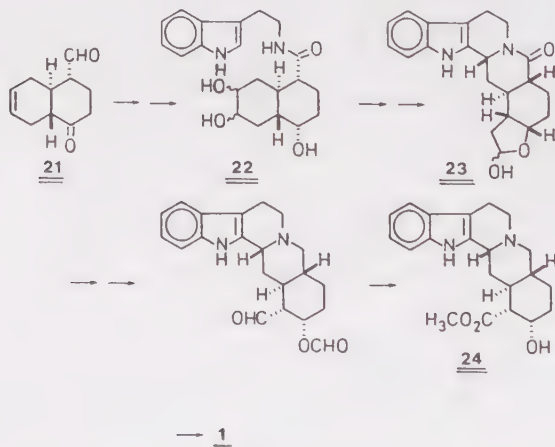
Bis auf wenige Ausnahmen lassen sich alle bisher durchgeführten Synthesen der Yohimban-Typ-Alkaloide einer der hier vorgestellten sieben Grundkonzeptionen A-G zuordnen.

Außer bei C und D (Fischer- bzw. Rosenmund-Indolsynthese) sind Tryptamin oder der 3-Ethylindol-Rest gemeinsames Strukturelement aller Strategien.

Wie die nachfolgende Diskussion zeigen wird, sind A - F Beispiele einer konvergierenden Synthese, während die meisten Varianten von G unter dem Begriff der linearen Anellierung zusammenzufassen sind.

Strategie A

Im Verlauf der ersten Totalsynthese des Yohimbins 1 von E.E. van Tamelen et al. (2,66) wird das komplette Yohimban-System, ausgehend von Tryptamin und einem bicyclischen Vorläufer 21, durch simultane Bildung der Ringe C und D aufgebaut.



Durch Epimerisierung zum thermodynamisch stabilen Diastereomer bei jeder Einführung eines neuen Chiralitätszentrums erfolgt die Stereokontrolle der Zentren C-15, C-16 und C-20 sehr elegant.

Die katalytische Hydrierung der Carbonyl-Funktion an C-17 verläuft im Einklang mit der Auwers-Skitaschen Hydrierungsregel (67) und liefert die gewünschte relative Konfiguration an diesem Zentrum. Somit sind bereits im Triol 22 vier Chiralitätszentren des Yohimbins etabliert. Der Pictet-Spengler-Ringschluß zu 23 führt in die Pseudo-Reihe; das schließlich resultierende Pseudo-Yohimbin 24 konnte schon früher in Yohimbin umgewandelt werden (68).

Die Konfiguration an C-3 war nicht vorhersagbar, jedoch sind Epimerisierungen an diesem konfiguratativ labilen Zentrum hinlänglich bekannt (s. Kap. 9.1.2.).

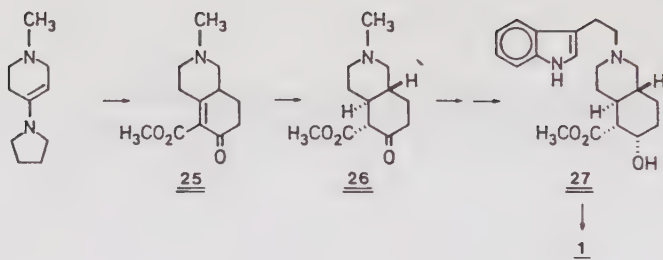
Allerdings mußte am Ende der Synthese eine längere Reaktionssequenz zur Entfernung des überzähligen Kohlenstoffatoms in Kauf genommen werden. Die Gesamtausbeute an 1 liegt unter 0,1%.

Die gleichzeitige Bildung der Ringe C und D ist ebenfalls Schlüsselreaktion bei Totalsynthesen anderer tetra- oder pentacyclischer Indolalkaloide (69-75).

Strategie B

Grundkonzeption dieser Strategie ist die Synthese eines Seco-Yohimban-Systems und nachfolgende Cyclisierung nach Bischler-Napieralski oder Pictet-Spengler. Totalsynthesen des normal-konfigurierten Yohimbans 20 (48,76), des $\Delta^{15,17,19}$ -Yohimbans (77,78) sowie des Reserpins 2 (1,3,4,79) sind als Beispiele zu nennen.

Im Rahmen der Stork'schen Totalsynthese des Yohimbins (80) wird das Seco-Yohimban-Gerüst aus Tryptophylbromid und einem Bicyclus aufgebaut, der bereits das komplette D/E-Ringsystem mit der für Yohimbin geforderten Konstitution und Konfiguration darstellt.



Von einem symmetrischen Edukt ausgehend gelingt die Anellierung zu 25 mit Nazarov-Ester problemlos. Schlüsselreaktion ist die stereoelektronisch kontrollierte Birch-Reduktion zum trans-Chinolizidin 26 (81), das keine Enolisierungstendenz zeigt. Aufgrund des sog. "peri-Effektes" (sterische Interaktion der Ester-Gruppierung mit den Wasserstoffatomen an C-14 bei vollständiger Enolisierung)(82) sind auch Yohimbinone der Normal- und Pseudo-Reihe als Derivate des trans-Chinolizidins in der Regel nicht enolisiert (24).

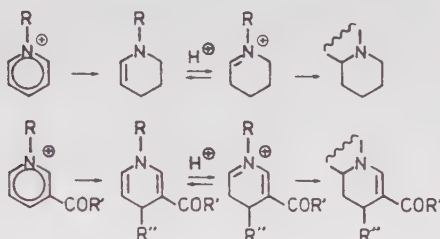
Allerdings verläuft die katalytische Hydrierung der β -Keto-ester-Einheit nicht stereoselektiv. Die konkurrierende Bildung des thermodynamisch stabileren Alkohols mit equatorialer OH-Funktion erfordert chromatographische Trennung.

Oxidative Cyclisierung des Seco-Yohimbins 27 mittels Quecksilber(II)-acetat führt in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen in die Normal- oder Pseudo-Reihe. Die Autoren postulieren, daß zunächst Pseudo-Yohimbin 24 entsteht, das in Gegenwart von EDTA zum $\Delta^{3,4}$ -Yohimbin reoxidiert wird, um nach Reduktion in das thermodynamisch stabilere Yohimbin 1 überzugehen. Diese Annahme wird dadurch unterstützt, daß in Abwesenheit von EDTA aus 27 nur Pseudo-Yohimbin 24 entsteht. Die Gesamtausbeute an 1 liegt bei ca. 5%.

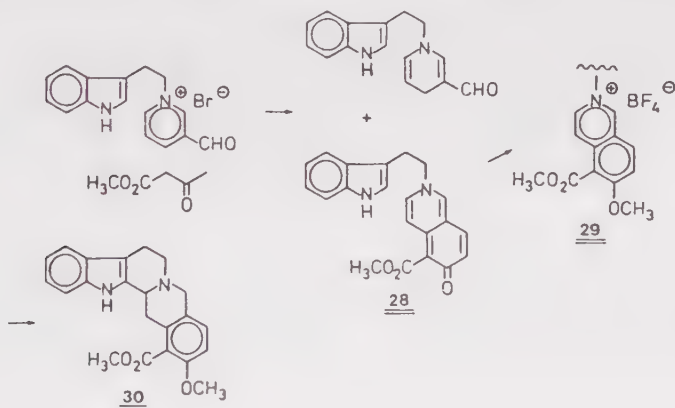
Die von E. Wenkert et al. entwickelten Methoden der

- partiellen Reduktion von Pyridiniumsalzen/ protonenkatalysierte Cyclisierung (83,84) sowie der
- nukleophilen Addition CH-acider Verbindungen an 1-Alkyl-3-Acyl-Pyridiniumsalze/ protonenkatalysierte Cyclisierung (65,85)

waren lange Zeit konzeptionelle Basis von Totalsynthesen einer Vielzahl - hauptsächlich tetracyclischer - Indolalkaloide:



Die hier skizzierte Synthese führt in vier Stufen zum Zwischenprodukt 30 (86), das von T. Kametani auf anderem Wege erhalten und in Yohimbin überführt wurde (s. Strategie F).



Bemerkenswert ist, daß der Additions-/Kondensationsschritt zu 28 von einer Redox-Reaktion begleitet wird, die im NADP⁺/NADPH-Coenzym-System von entscheidender Bedeutung ist.

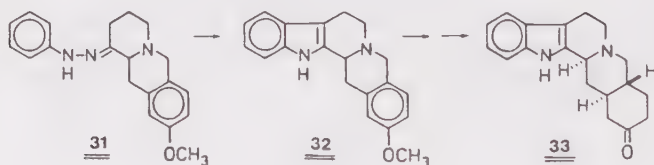
Die mäßige Ausbeute des Cyclisierungsschrittes zu 30 (25%) ist Konsequenz der nicht regioselektiven Reduktion der 4,21-Doppelbindung in 29.

Trotz geringer Stufenzahl liegt die Gesamtausbeute der Reaktionsfolge bei nur 3,6%.

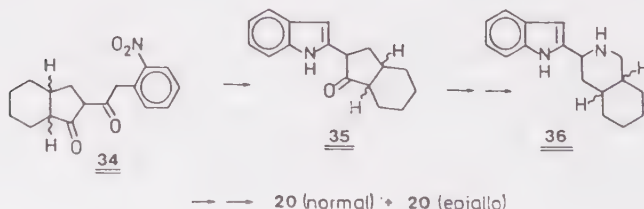
Die Hydrierung beider Ring D-Doppelbindungen ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn die anschließende oxidative Cyclisierung regioselektiv verläuft. Alternativ bietet sich die Reduktion der 4,21-Doppelbindung mit Dithionit an. Auf diese Weise gelang M. Lounasmaa et al. die Synthese des Dihydrogambirtannins 15 (87).

Strategien C,D,E

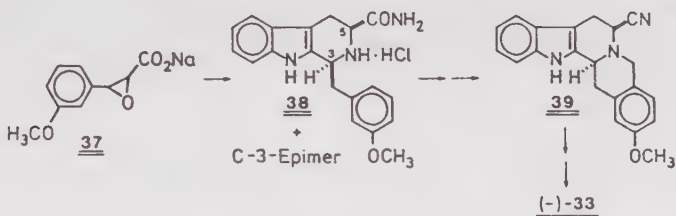
Durch Anwendung dieser Konzeptionen ließen sich stereoisomere Yohimbane sowie Yohimbon synthetisieren.



Aus dem Phenylhydrazon 31 entsteht durch Fischer-Indolsynthese das $\Delta^{15,17,19}$ -Yohimban 32 (88), das via Birch-Reduktion in Yohimbinon 33 überführt wird (89). Über Abbaureaktionen ist 33 mit Yohimbin korrelierbar und daher der Normal-Reihe zuzuordnen.



Die nach Hydrierung der isomeren Diketone 34 resultierenden Indolketone 35 werden nach Schmidt-Reaktion und Reduktion in die Chinolizidine 36 (equatorialer Indolrest) überführt. In vier Schritten gelingt anschließend die Umwandlung in Yohimban und Epiallo-Yohimban (90).

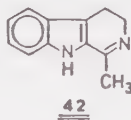
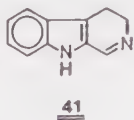
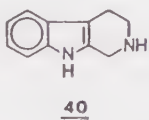


Diastereoselektive Reaktionen unter Verwendung enantiomeren-reiner Aminosäuren aus dem "chiral pool" sind bei Synthesen optisch aktiver Indol- und Isochinolinalkaloide oft die Methode der Wahl (70,91-94).

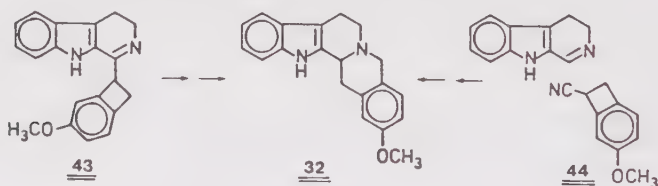
Reaktion von L-Tryptophanamid mit dem Glycidat 37 liefert ein 3:1-Gemisch aus 38 und dem C-3-Epimeren (1,3-asymmetrische Induktion). Nach Cyclisierung mit Formaldehyd und Umwandlung der Amid- in die Nitril-Funktion zu 39 wird das Chiralitätszentrum an C-5 durch reduktive Decyanierung aufgehoben. Birch-Reduktion, Ether-Spaltung, Verschiebung der Doppelbindung sowie katalytische Hydrierung zum 4:1-Gemisch aus (-)-Yohimbon 33 und (-)-Allo-Yohimbon vervollständigen die Totalsynthese des optisch aktiven Pentacyclus (95).

Strategie F

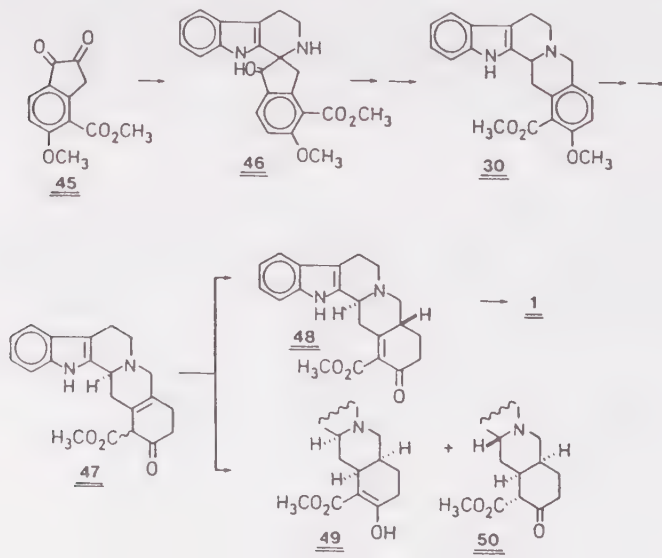
Die tricyclischen Indolderivate 40, 41 und 42 sind wohlfeile Edukte bei einer Vielzahl von Totalsynthesen tetra- und pentacyclischer Indolalkaloide (96-106).



Eine über den Pentacyclus 30 (s. Strategie B) geführte Synthesestrategie beinhaltet die Möglichkeit, durch Birch-Reduktion alternativ stereoisomere Alkaloide vom Yohimbin-Typ mit cis- oder trans-D/E-Ringverknüpfung aufzubauen. Die Realisierbarkeit dieses - potentiell flexiblen - Konzeptes wurde von T. Kametani und C. Szántay überprüft. Zunächst suchte man nach Wegen, ein passend substituiertes $\Delta^{15,17,19}$ -Yohimban-System zu synthetisieren.

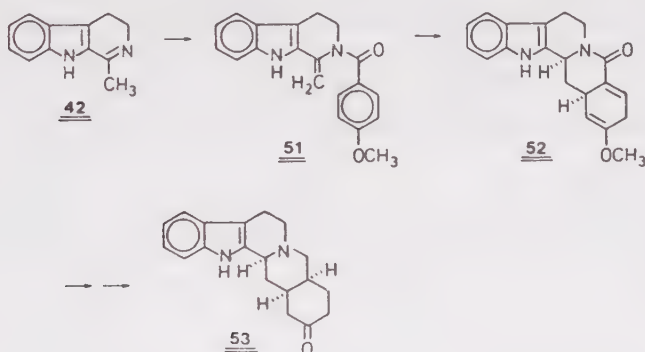


T. Kametani et al. konnten zeigen, daß Hexadehydro-Yohimbane, z.B. 32, auch durch intra- oder intermolekulare Cycloadditionen, ausgehend von 43 oder 44, zugänglich sind (107,108). Der Versuch, 30 auf einem dieser Wege zu erhalten, mußte aber aufgegeben werden, da z.B. ein entsprechend substituierter Bicyclus vom Typ 44 nicht synthetisierbar war (109).



Jedoch gelang den japanischen Autoren nach einer vielstufigen Synthese, ausgehend von *m*-Methoxybenzaldehyd, die Umwandlung des Indandions 45 in das Spirolacton 46 (110), das nach Bestrahlung und anschließender Reduktion in 30 überging. Erst nach Verseifen verlief die nun erforderliche Birch-Reduktion befriedigend (111,112), wobei man nach Veresterung und Enol-ether-Spaltung 47 erhielt. Nach protonenkatalysierter Doppelbindungsverschiebung resultierte der Ketoseter 48 mit einer Gesamtausbeute von ca. 0,3% (113). Damit war eine formale Totalsynthese des Yohimbins abgeschlossen, da 48 schon von C. Szántay et al. zu 1 hydriert werden konnte (114)(s. Strategie G).

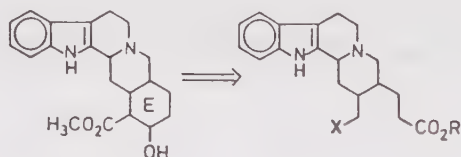
Die katalytische Hydrierung von 47 zu Allo-49 und Epiallo-Yohimbinon 50, ebenfalls von C. Szántay publiziert (49), dokumentiert die Flexibilität der hier vorgestellten Strategie.



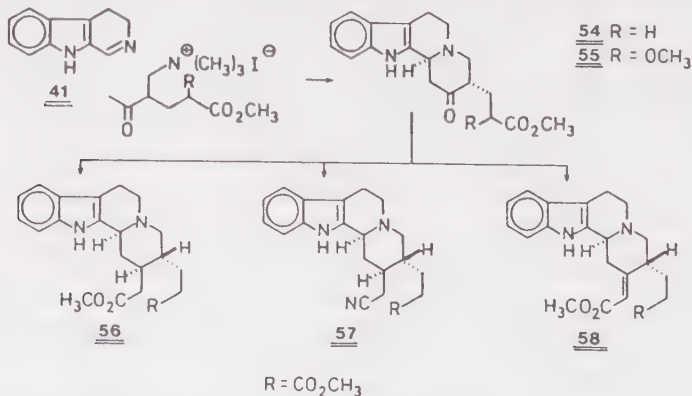
Durch Photocyclisierung von Enamiden sind substituierte Yohimbane ebenfalls zugänglich (104,105,115). Das nach Acylierung von Harmalan 42 resultierende Enamid 51 wird mit hoher Ausbeute in 52 und in drei weiteren Stufen in Allo-Yohimbon 53 überführt (116).

Strategie G

Das Prinzip der sog. linearen Anellierung der Ringe D und/oder E beim Aufbau der β -Carboline-Alkaloide erlaubt ein hinsichtlich der gewünschten Konstitution und/oder Konfiguration äußerst flexibles allgemeines Synthesekonzept. Die umfangreichen Arbeiten von C. Szántay et al. belegen eindrucksvoll die Realisierbarkeit einer solchen Konzeption (49).

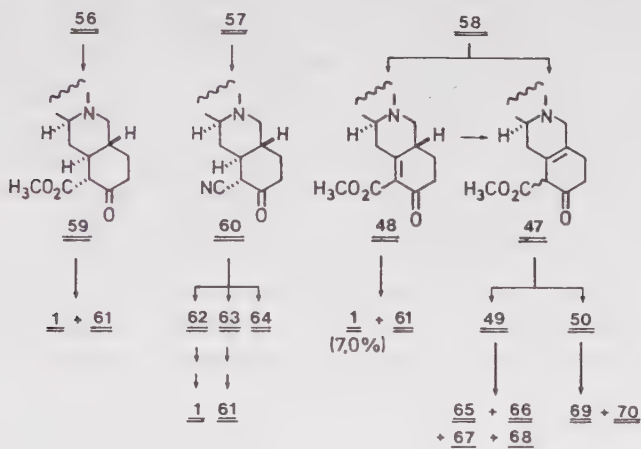


Die Analyse des Ringes E eines Yohimbins unter konstitutionellen Aspekten legt eine Dieckmann-Cyclisierung nahe, wobei X eine funktionelle Gruppierung darstellen soll, die die Cyclisierung regioselektiv in die gewünschte Richtung treibt und, falls erforderlich, leicht in eine Ester-Funktion umzuwandeln ist.

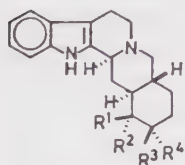


C. Szántay verwendet den leicht zugänglichen Ketoester 54 als Edukt aller Totalsynthesen stereoisomerer Yohimbine. 55 ist Schlüsselverbindung einer analogen Reaktionssequenz zu stereoisomeren Alkaloiden vom Typ des Reserpins 2 (24,117).

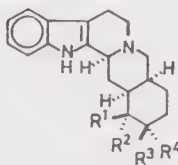
Die Bedingungen für eine regioselective Dieckmann-Cyclisierung der nach Wittig-Horner-Reaktion und katalytischer Hydrierung resultierenden drei Tetracyclen 56, 57 und 58 wurden eingehend studiert. Die wichtigsten Ergebnisse sind im folgenden Schema zusammengestellt:



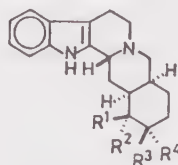
(Die Gesamtausbeute an Yohimbin 1 ist auf den Tricyclus 41 bezogen.)



Normal



Allo



Epiallo

[illegible]

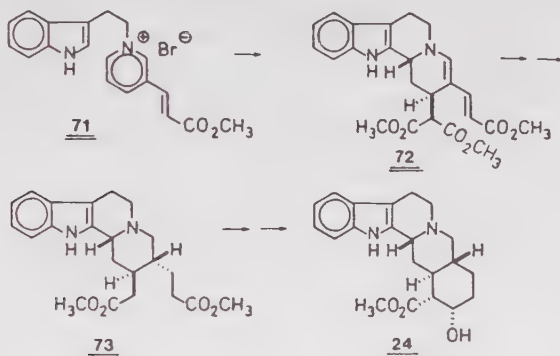
56 reagiert in "heterogener Phase" (Natriummethanolat;Benzol) zu einem Gemisch aus 59 und dem thermodynamisch stabileren Regioisomeren mit der Esterfunktion an C-18. Reduktion mit Natriumtetrahydridoborat überführt 59 in Yohimbin 1 und β -Yohimbin 61 (Produktverhältnis 1:3; keine Ausbeuteangaben)(118,119). Ausgehend von 57 läßt sich die Cyclisierung zwar in die gewünschte Richtung lenken (Kalium-tert.-butylat;Dimethylsulfoxid), jedoch ist das Produkt merklich enolisiert, was die nachfolgende Hydrierung - 60 ist nicht hydrolysierbar - völlig unselektiv ablaufen läßt (119). Die höhere Acidität des vinyllischen Wasserstoffes ermöglicht die regioselektive Cyclisierung (Natriumhydrid; Tetrahydrofuran) von 58 zu 48 (114), wobei dieses Produkt geringfügig zu 47 isomerisiert, was bei der Synthese der Allo- und Epiallo-Yohimbinone 49 bzw. 50 ausgenutzt wird (s. Strategie F). Katalytische Hydrierung von 48 führt stereoselektiv in die Normal-Reihe (120). Trotz der auch hier zu beobachtenden unselektiven Hydrierung der Carbonyl-Funktion stellt diese Reaktionsfolge die zur Zeit leistungsfähigste Totalsynthese des Yohimbins dar.

Cyclisiert man 58 unter modifizierten Bedingungen (Kalium-tert.-butylat;Benzol), so wird das nun entstehende 1:1-Gemisch aus 48 und 47 mit Natriummethanolat vollständig in das Yohimbenon 47 überführt, das nach katalytischer Hydrierung ein 3:1-Gemisch aus 49 und 50 liefert. Nach Reduktion der Carbonylgruppen erhält man in wechselnden Mengenverhältnissen ein Gemisch aus insgesamt sechs stereoisomeren Alkaloiden mit Allo- bzw. Epiallo-Konfiguration (64,120,121).

Damit ist der ungesättigte Ketoester 48 gemeinsamer Vorläufer von Yohimbin-Stereoisomeren der Normal-, Allo- und Epiallo-Reihe.

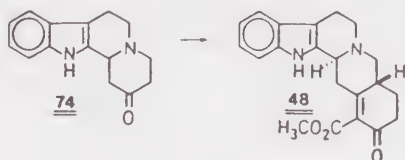
Eine sehr ähnliche Strategie wurde von E. Wenkert et al. zum Aufbau stereoisomerer Yohimbin entwickelt. Schlüsselreaktion ist eine neuartige Indolochinolizidin-Synthese:

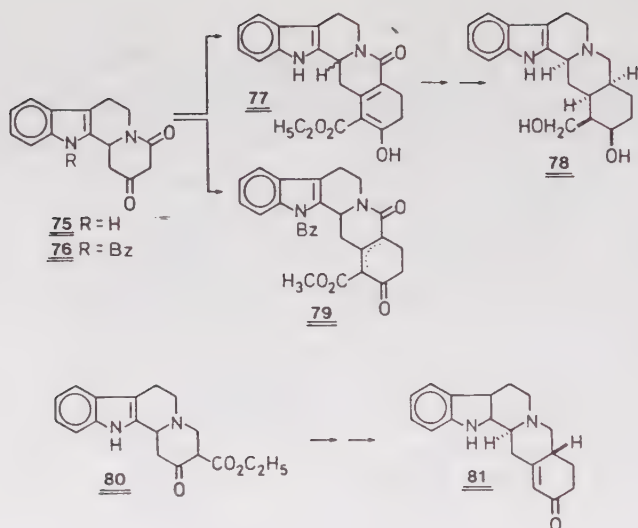
Nukleophile Addition in der 4-Position von N-Alkyl- β -Acylpyridiniumsalzen und protonenkatalysierte Cyclisierung der resultierenden 1,4-Dihydropyridine (65,85,122)(s. Strategie B).



Durch Addition von Natrium-Malonester an 71 und nachfolgende Behandlung mit Bromwasserstoff wird der Tetracyclus 72 in einer Eintopf-Reaktion mit geringer Ausbeute erhalten. Selektive Decarbomethoxylierung sowie katalytische Hydrierung führen u.a. zum Diester 73, einem Stereoisomeren von 56. Nach unselektiver Dieckmann-Cyclisierung läßt sich der gebildete Pentacyclus, hier allerdings stereoselektiv, zum Pseudo-Yohimbin 24 hydrieren (123,124).

Versuche zum Aufbau des Ringes E durch regioselektive intermolekulare Cyclisierung stellen eine Variante der bisher vorgestellten linearen Synthesen dar. Als Edukte kommen mono- bzw. bifunktionelle Indolochinolizidin-Derivate in Betracht, die mit passend substituierten C_3 - oder C_4 -Einheiten zur Reaktion gebracht werden.





Das Pyrrolidin-Enamin des Ketons 74 reagiert mit einem Nazarov-Ester (3-Oxopent-4-en-carbonsäureester) zum bekannten Penta-cyclus 48, der allerdings nur mit einer Ausbeute von 17% isolierbar ist (113). Die bei der Stork'schen Yohimbin-Synthese analog angewandte Anellierungsreaktion (s. Strategie B) ist anscheinend nur schlecht auf ein unsymmetrisches Keton wie 74 übertragbar, zumal nicht geklärt ist, ob oder in welchem Verhältnis die beiden möglichen konstitutionsisomeren Enamine gebildet werden.

Um eine selektive Aktivierung des C-3 und damit eine regio-selektive Cyclisierung zu ermöglichen, erscheint der Einsatz tetracyclischer Indol-Derivate mit aktivierenden, später leicht entfernbaren Substituenten an C-3 oder C-4 sinnvoll.

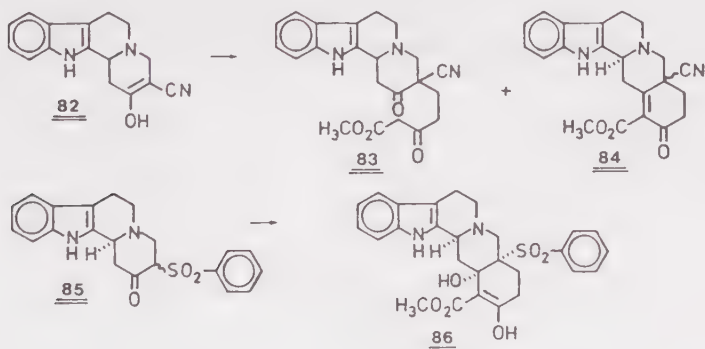
Basekatalysierte Robinson-Anellierung, ebenfalls mit Nazarov-Ester, überführt das Ketolactam 75 in 77, das zu einem Diol 78 reduzierbar ist, welches - nicht ganz zweifelsfrei - der Allo-Reihe zugeordnet wird (125).

77 könnte eine zentrale Vorstufe bei Synthesen von Alkaloiden des Yohimbin- und auch Reserpin-Typs sein, da die 15,20-Doppelbindung nach Hydrierung zur D/E-cis-Verknüpfung führt, wobei die Möglichkeit zur Epimerisierung an C-20 erhalten bleibt (126).

76 reagiert nach Enamin-Bildung mit Nazarov-Ester in hoher Ausbeute zu 79 (127), während die Cyclisierung dann unbefriedigend verläuft, wenn die NH-Funktion nicht geschützt ist.

Als weiteres Beispiel ist die Robinson-Anellierung von Methylvinylketon an 80 zu nennen. Nach Verseifen und Decarboxylierung wird das ungesättigte Keton 81 erhalten (128), Zwischenprodukt der Swan'schen Yohimbon-Synthese (89)(s. Strategien C,D,E).

In unserer Arbeitsgruppe werden einerseits ähnliche lineare Anellierungen unter Einsatz stärker aktivierender Substituenten an C-3 untersucht, zum anderen wird das synthetische Potential bifunktionaler tetracyclischer Indolochinolizidin-Derivate unter dem Aspekt von Additions-Cyclisierungs-Reaktionen getestet (129-131).



83 und der äußerst labile Pentacyclus 84 sind Produkte der Umsetzung zwischen Nazarov-Ester und dem Ketonitril 82. Addition und Cyclisierung erfordern keine Basekatalyse.

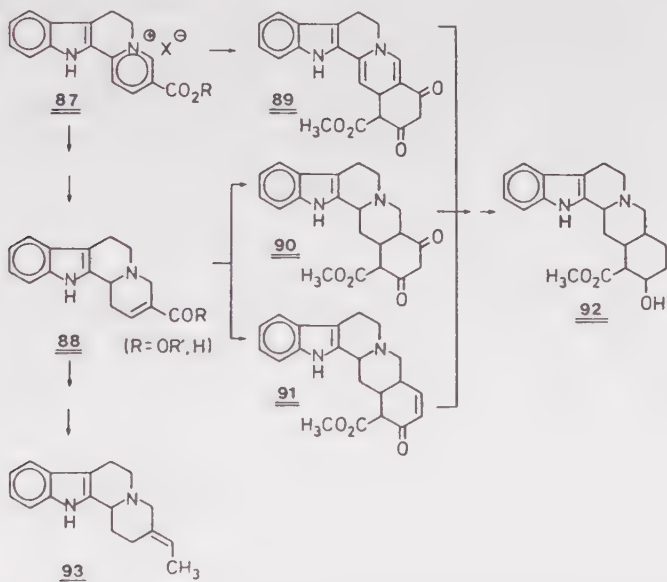
Bisher durchgeführte Versuche zur reduktiven Decyanierung unter Bildung des gewünschten Ketoesters 48, der gemeinsamen Vorstufe stereoisomerer Yohimbine, verliefen unbefriedigend (130). Vom Ketosulfon 85 ausgehend wird nach analoger Reaktionsführung der enolisierte Ketoester 86 erhalten. Aufgrund spektroskopischer Befunde ist das Produkt der Allo-Reihe zuzuordnen (131). Die reduktive Entfernung der Phenylsulfon-Gruppe steht noch aus.

Die unter Strategie G skizzierten neueren Synthesekonzeptionen demonstrieren die Leistungsfähigkeit des Prinzips der linearen Anellierung beim Aufbau konstitutionsisomerer Alkaloide mit Yohimban-Gerüst. Die mit einer Gesamtausbeute von ca. 7% ablaufende vierstufige Totalsynthese des Yohimbins 1 von C. Szántay et al. ist ein Beleg dafür. Bis auf C-17 ist die Stereokontrolle der Zentren C-3, C-15, C-16 und C-20 größtenteils problemlos. Die OH-Funktion an C-17 wird ausnahmslos durch Reduktion einer Carbonyl-Gruppe eingeführt, wobei die konkurrierende Bildung des thermodynamisch stabileren β -Yohimbin-Systems in der Regel chromatographische Trennungen erforderlich macht. Zur Stereoselektivität dieser Reduktion gibt es in der Literatur widersprüchliche Angaben (120,132).

5. Zielsetzung

Die regioselektive Anellierung des Ringes E kann durch aktivierende Substituenten im Ring D erzwungen werden. Die nicht ganz unproblematische Entfernung dieser Gruppen ist ein Nachteil dieser Strategie.

Alternativ bietet sich der Einsatz bifunktioneller tetracyclischer Indol-Derivate an, wobei der aktivierende Substituent in den späteren Ring E eingebaut wird.



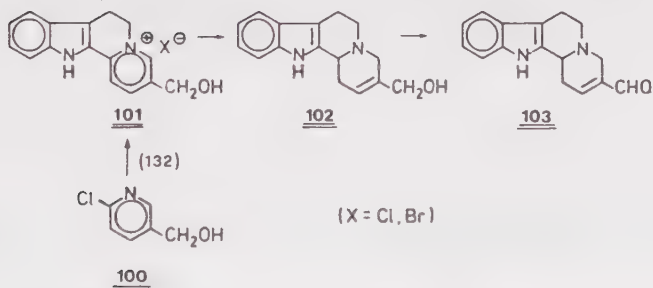
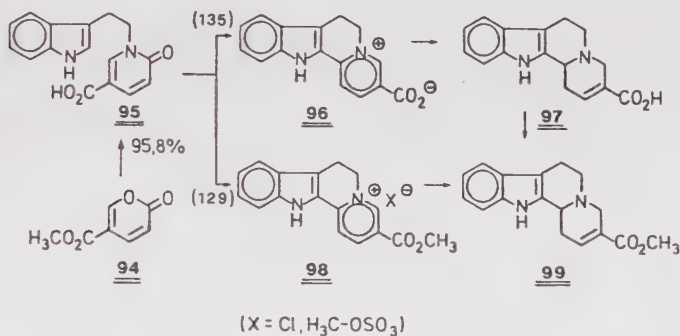
1,4-Addition geeigneter Nukleophile an die ungesättigten Carbonylverbindungen **88** und nachfolgende Cyclisierung sollten z.B. zu **90** und **91** als potentiellen Vorläufern der Yohimbine-Stereoisomeren **92** führen. Bisher ergaben derart konzipierte Anellierungsversuche, wenn überhaupt (129), pentacyclische Verbindungen, deren Umwandlung in Yohimbine **92** mißlang (132-134).

Da sich in 88 (R=H) durch Wittig-Reaktion leicht Seitenketten einführen lassen (129), könnte dieser Aldehyd, eventuell stereoselektiv, in das natürlich vorkommende Alkaloid Deplanchein 93 umgewandelt werden.

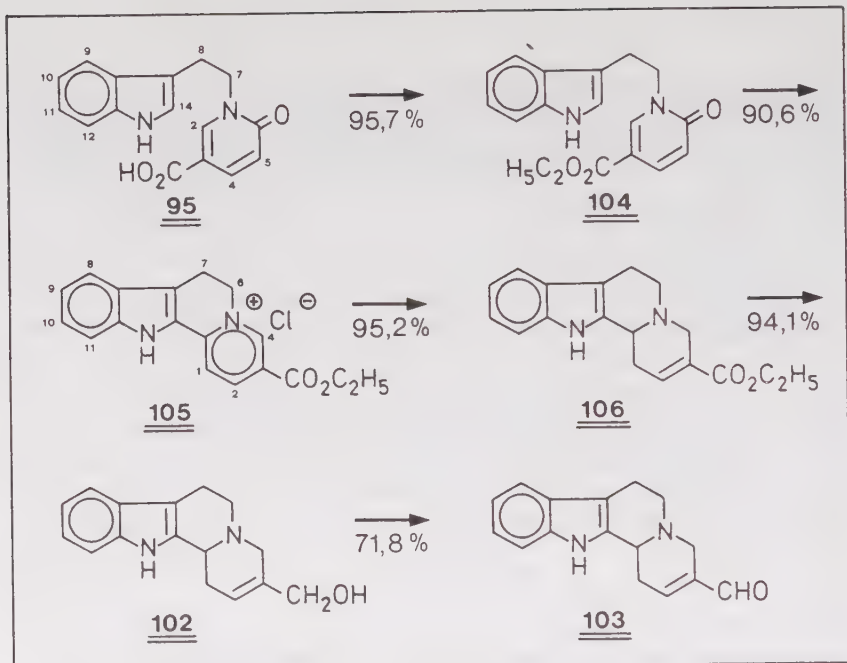
Nukleophile Addition enolisierbarer Carbonylverbindungen an N-Alkyl- β -Acyl-Pyridiniumsalze und Cyclisierung der resultierenden, äußerst oxidationsempfindlichen Dihydropyridine sind ebenfalls zum Aufbau des Yohimban-Gerüsts herangezogen worden. Beide Reaktionen verliefen bisher unbefriedigend (86,123,124). Das tetracyclische Pyridiniumsalz 87 könnte im Hinblick auf diese Reaktionssequenz geeigneter sein. Da erfahrungsgemäß konjugierte Dihydropyridine gegenüber einer Ringoxidation relativ unempfindlich sind, sollte das nach Reduktion der intermediären Verbindung 89 an C-17 entstehende Dihydropyridin ähnliche Stabilität zeigen.

6. Darstellung der tetracyclischen Indolderivate

Die für die Anellierungsversuche benötigten tetracyclischen Indolderivate wurden bereits auf verschiedenen Wegen dargestellt (129, 132, 135):



Nach Kombination der hier skizzierten konstitutionellen Umwandlungen sowie Modifizierung schon bekannter Reaktionsschritte gelingt nun die problemlose Darstellung der drei Tetracyclen 105, 99 bzw. 106 sowie 103 unter Beibehaltung der bewährten Edukte Tryptamin und Cumalinsäuremethylester 94. Die erforderlichen Reaktionen verlaufen einheitlich, ohne wesentlichen präparativen Aufwand und mit hohen Ausbeuten:

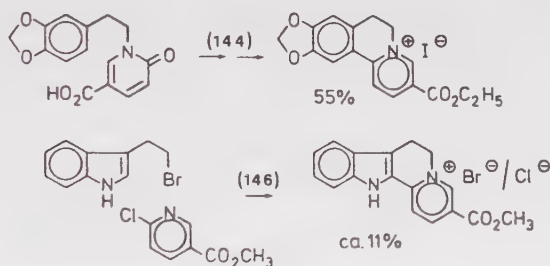


6.1. 3-Ethoxycarbonyl-6,7-dihydro-12H-indolo[2,3-a]-chinoxaliziniumchlorid 105

Die Bildung von Oxynikotinsäuren aus den entsprechenden α -Pyrone-carbonsäureestern und Ammoniak bzw. primären Aminen ist seit langem bekannt (136). Analoge Säuren reagieren nicht. Cumalinsäure wird in Anlehnung an die Originalvorschrift (137-139) mit einer Ausbeute von ca. 85% hergestellt. Den empfindlichen Methylester 94 gewinnt man zweckmäßig aus der rohen Säure über das Säurechlorid. Andere Methoden (140-143) erwiesen sich als ungeeignet.

Mit Tryptamin reagiert der α -Pyronester 94 erwartungsgemäß und nahezu quantitativ zur Oxynikotinsäure 95, deren Veresterung mit Ethanol/Thionylchlorid unter schonenden Bedingungen gelingt. Der Methylester läßt sich etwas schwerer herstellen (135).

Die Bischler-Napieralski-Cyclisierung von α -Pyridonen (144), zur Darstellung von Benzochinoliniziniumsalzen von S. Sugawara erstmals erfolgreich eingesetzt (145), liefert in der Regel bessere Ergebnisse als die Cyclisierungsmethode nach Y. Ban (146):



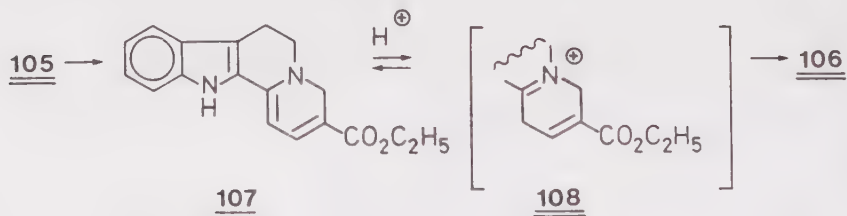
Experimentelle Befunde zeigen, daß der Ethylester 104 schonender als die freie Säure 95, deren Umsetzung recht drastische Bedingungen erfordert (129, 135), zum Pyridiniumsalz 105 cyclisiert werden kann. Die erreichbare Produktausbeute hängt entscheidend vom Cyclisierungsreagenz, dem Lösungsmittel sowie der Reaktionstemperatur ab:

Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute an <u>105</u> [%]
P ₄ O ₁₀	Toluol	100	-
PPA	-	80	-
PCl ₅	CHCl ₃	25-50	-
POCl ₃	-	80	26
	-	70	57
	CH ₃ CN	90	65
	CH ₃ CN	70	75
	Benzol	70	91

Mit 5 - 6 Äquivalenten Phosphorsäuretrichlorid reagiert der Ester 104 in Benzol zu einem instabilen tetracyclischen Dichlorphosphat, das leicht unter Bildung von 105 hydrolysiert wird. Korrekte Analysenwerte liefert nur das Perchlorat. Der Methylester 98 läßt sich nach gleichem Verfahren mit einer Ausbeute von durchschnittlich 80% darstellen.

6.2. 3-Ethoxycarbonyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 106

Wie der Methylester 98 (129) läßt sich auch 105 in einer pH-abhängigen Reaktion annähernd quantitativ zum Hexahydro-indolo-chinolizin 106 reduzieren:



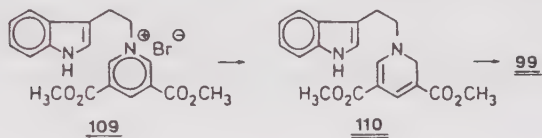
Auch hier wird eine intensiv rot gefärbte Dihydropyridin-Zwischenstufe 107 durchlaufen, die, ausgehend von 98, nach kurzer Reaktionszeit isolierbar ist (129).

107 wird nur dann vollständig zum ungesättigten Ester 106 weiterreduziert, wenn im Reaktionsgemisch durch permanentes Absenken des pH-Wertes auf pH 7-8 das Gleichgewicht leicht zur Immonium-Form 108 verschoben ist (147,148).

Zwei weitere Methoden zur Synthese des ungesättigten Esters 99 sind bekannt:

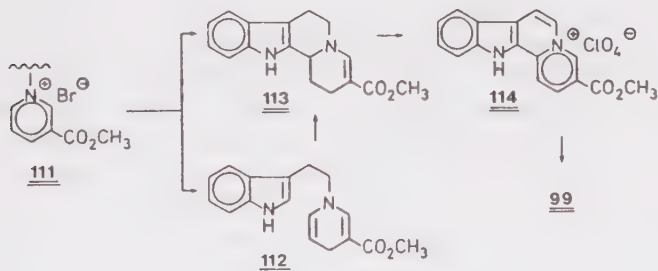
- a) Carbonyl-substituierte Pyridiniumsalze werden im Regelfall zu konjugierten Tetrahydropyridinen reduziert (83).

Ein zusätzlicher Substituent mit Akzeptoreigenschaften in 5-Position wie in 109 kann die intermediäre 1,2-Dihydro-pyridin-Stufe 110 stabilisieren (149).



Nach basekatalysierter Cyclisierung unter Decarboxylierung und erneuter Veresterung wurde 99 mit geringer Ausbeute isoliert (150).

- b) Die Pictet-Spengler-Cyclisierung des erheblich stabileren 1,4-Dihydropyridins 112, durch Dithionit-Reduktion des Pyridiniumsalzes 111 leicht zugänglich (151,152), stellt eine effektivere Methode zum Aufbau der hier diskutierten tetracyclischen Indolderivate dar.



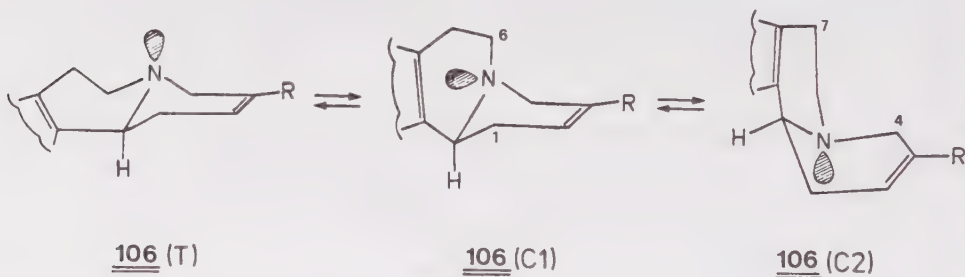
In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen bei der Reduktion sind 1,4-Dihydropyridine entweder isolierbar, 112, oder reagieren sofort unter Cyclisierung, hier zu 113, weiter (153). Die 3,4-Doppelbindung des vinylogenen Urethans kann über ein Chinolizinium-System 114 in die 2,3-Position verschoben werden (150).

Allerdings verlaufen Reduktionen von Benzo- oder Indolochinolizinium-Kationen nur mit mäßigen bis schlechten Ausbeuten.

Damit ist die Darstellung des tetracyclischen Esters 106 über die Oxynikotinsäure 95 anderen Methoden deutlich überlegen.

6.2.1. Konformationsanalyse des tetracyclischen Esters 106

Der Ester 106 kann in den Konformationen T, C1 und C2 vorliegen (s. Kap. 3.), die via N-Inversion bzw. Halbsesselinversion ineinander übergehen (150).



Die Annahme, daß in allen Konformationen die Ringe C und D in Analogie zum Cyclohexen in der Halbsesselkonformation vorliegen, stellt hier allerdings eine Vereinfachung dar, da diese Konformation nicht gleichzeitig von beiden Ringen eingenommen werden kann. Betrachtet man z.B. Konformer T, so wären laut obiger Annahme das 12b-H und das freie Elektronenpaar an N_b gleichzeitig trans-diaxial hinsichtlich Ring D und trans-pseudoaxial-axial im Hinblick auf Ring C. Es ist daher eine geringe Deformation der idealen Halbsesselkonformationen zu berücksichtigen.

Im Gleichgewicht der drei Konformeren sollte T dominieren, wie Modellbetrachtungen zeigen. Bei C1 sind sterische Wechselwirkungen zwischen dem pseudoaxialen 1-H und dem axialen 6-H, bei C2

zwischen den pseudoaxialen 4-H und 7-H erkennbar. Außerdem ist bei der Konformation C1 die stabilisierende Homo-Allyl-Konjugation zwischen den Orbitalen der 2,3-Doppelbindung und dem freien Elektronenpaar an N_b aufgehoben.

Die Vermutung, daß das Konformer T überwiegt, wird durch spektroskopische Daten bestätigt:

Im IR-Spektrum (KBr) von 106 sind bei 2760 und 2820 cm⁻¹ Bohlmann-Banden erkennbar; das breite Dublett bei $\delta=3,45$ ppm ($J=10,3$ Hz) im NMR-Spektrum (CDCl₃) ist nur dem 12b-H zuzuordnen.

6.2.2. Spektroskopische Methoden zur Konfigurations- und Konformationsaufklärung

Im Regelfall können mit Hilfe der IR- und ¹H-NMR-Spektroskopie die bevorzugten Konformationen bei Alkaloiden vom Chinolizidin-Typ diagnostiziert werden.

- a) Überwiegt das T-Konformere, so erscheinen im IR-Spektrum im Bereich von 2700-2900 cm⁻¹ Banden (mindestens eine unterhalb von 2800 cm⁻¹), sofern wenigstens eine weitere benachbarte C-H-Bindung trans-diaxial zum freien Elektronenpaar an N_b angeordnet ist (50,52,154-156). Cis-verknüpfte Chinolizidin-Derivate zeigen diese sog. trans- oder Bohlmann-Banden nicht. Rückschlüsse auf die Konfiguration an C-3 bzw. C-12b (Yohimban- bzw. Chinolizin-Nomenklatur) (157,158) sind allerdings nicht zulässig. Zwischen den Konformationen C1 und C2 kann hier nicht unterschieden werden.

Die teilweise geringe Intensität der Bandengruppe erlaubt nicht immer eine eindeutige Interpretation.

- b) Chemische Verschiebung und/oder Kopplungsmuster des 12b-H/3-H sind ein weiteres besser geeignetes Kriterium zur Unterscheidung der drei möglichen Konformationen (50,159).

Es ist für Chinolizidin-Derivate charakteristisch, daß das ^1H -NMR-Signal eines Protons an C-12b/C-3, welches trans zum freien Elektronenpaar an N_b angeordnet ist, relativ zum Signal des cis-orientierten Protons deutlich hochfeldverschoben erscheint. In der Regel liegen die Signale entweder bei δ -Werten kleiner als 3,8 ppm (C/D-trans: T) oder - von den Signalen der übrigen aliphatischen Protonen abgehoben - im Bereich von 4,0 bis 4,5 ppm (C/D-cis: C1 oder C2). Werden long-range-Kopplungen zu den Methylen-Protonen an C-6 (C-7 bei Yohimban-Nomenklatur) in erster Näherung vernachlässigt, ermöglicht die Analyse des X-Teiles des angenäherten ABX-Spinsystems die eindeutige Zuordnung zur C1- oder C2-Konformation (160). Bei der Mehrzahl tetra- und pentacyclischer Indolalkaloide vom Chinolizidin-Typ ist, C/D-cis-Verknüpfung vorausgesetzt, die C2-Konformation bevorzugt (49, 50, 62). Das 12b-H/3-H zeigt dann eine schlecht aufgelöste Triplett-Struktur, da ea- und ee-Kopplungen ähnlich groß sind, und die Quadrupol-Relaxation von N_b zu einer Linienverbreiterung führt (159).

- c) Die ^{15}N -Kernresonanzspektroskopie wird ebenfalls zur Ermittlung der stabilsten Konformation(en) herangezogen (161).
- d) Die ^{13}C -NMR-Spektroskopie schließlich ist die wichtigste Methode zur Aufklärung der C/D-Konformationen und der relativen Konfigurationen an C-3, C-15 und C-20 (C-12b, C-2, C-3) bei Alkaloiden der Corynantheine-, Ajmalicine- und Yohimbin-Reihe (62, 65, 162, 163).
Die chemischen Verschiebungen von C-3, C-6 und C-14 (C-12b, C-7 und C-1) im protonenentkoppelten Spektrum sind für Indolalkaloide der Normal-, Pseudo-, Allo- und Epiallo-Reihe charakteristisch (62, 65).

6.3. 3-Formyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]- chinolizin 103

Die direkte Reduktion des ungesättigten Esters 106 zum gewünschten Aldehyd 103 gelingt nicht. Der Umweg über den Allylalkohol 102 muß in Kauf genommen werden (129).

Tieftemperatur-Reduktionen von Carbonsäureestern mit Diisobutylaluminiumhydrid unter Bildung der Aldehyde sind zwar bekannt (164-166), die Weiterreduktion zu den entsprechenden Alkoholen ist jedoch nicht immer zu verhindern (167).

Versuche zur Reduktion von 106 wurden in 1,2-Dimethoxyethan, Dichlormethan und Tetrahydrofuran durchgeführt. Unterhalb von -100°C ist keine Reaktion zu beobachten, während ab etwa -95°C die Bildung des Allylalkohols 102 dünnschichtchromatographisch nachweisbar ist. Der Aldehyd 103 ist jeweils nur in Spuren vorhanden und wird selbst bei tiefer Temperatur sehr schnell weiterreduziert.

106 läßt sich, wie bereits beschrieben (129), mittels DIBAL bei Raumtemperatur mit hoher Ausbeute zum Allylalkohol 102 (132) reduzieren. Unter den zahlreichen Aufarbeitungsvarianten bewährt sich die kontinuierliche Extraktion des Produktes mit Methanol. Die nun notwendige Oxidation zum Aldehyd erforderte bisher einigen präparativen Aufwand und führte nur mit mäßigen, oft nicht reproduzierbaren, Ausbeuten zu einem äußerst oxidationsempfindlichen Rohprodukt, das sich nicht weiter reinigen ließ. Es wurde daher zunächst versucht, den Allylalkohol unter möglichst milden Bedingungen zu oxidieren bzw. die Reaktionsbedingungen der klassischen Moffatt-Reaktion zu modifizieren. Zahlreiche moderne Oxidationsverfahren scheiterten jedoch an der Schwerlöslichkeit von 102 in den geforderten Lösungsmitteln. Das Produkt 103 konnte, wenn überhaupt, nur in Spuren isoliert werden. Teilweise vermindert die konkurrierende Ring D-Oxidation die Ausbeuten ganz erheblich.

Die wichtigsten Ergebnisse sind nachfolgend zusammengestellt:

Oxidationsmittel	Ausbeute an <u>103</u> [%]	Lit.
MnO ₂ (THF; Aceton; DMF; DMSO; Acetonitril)	5-12	(168)
Jones-Reagenz (Aceton)	15	(169)
CrO ₃ (HMPT)	10	(170)
Ionenaustauscher Amber- lyst A-26 in HCrO ₄ [⊖] -Form (THF)	18	(171)
(n-Bu) ₄ N [⊕] HCrO ₄ [⊖] (CHCl ₃ ; THF)	5	(172)
PCC (Acetonitril)	7	(173)
PCC auf Al ₂ O ₃ (THF)	12	(174)
PDC (DMF)	32	(175)
2,2'-Bipyridiniumchloro- chromat (Aceton)	10-12	(176)
[C ₆ H ₅ CH ₂ N [⊕] (C ₂ H ₅) ₃] ₂ Cr ₂ O ₇ ^{2⊖} (DMF)	38	(177)
K ₂ Cr ₂ O ₇ (DMSO)	10	(178)
K ₂ Cr ₂ O ₇ (DMSO, H ₂ SO ₄)	6	(179)
DMSO (SO ₃ ·Pyridin-Komplex)	59	(180,181)
DMSO (TFA, Pyridin, DCC)	23	(100,182, 183)
DMSO (H ₃ PO ₄ , DCC)	72	(132,183- 185)

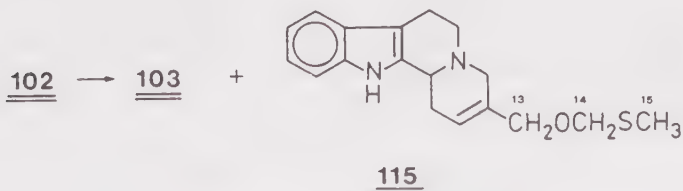
Die Tabelle zeigt, daß fast nur die Varianten der Moffatt-Oxidation mit aktiviertem Dimethylsulfoxid zu akzeptablen Ausbeuten führen. Nebenreaktionen, hauptsächlich Oxidation des Ringes D, werden hier deutlich zurückgedrängt.

Folgende Variante führt zu den besten Resultaten:

Der Allylkohol 102 wird in der vierzigfachen Gewichtsmenge Dimethylsulfoxid in Gegenwart von überschüssigem N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und kristalliner Orthophosphorsäure 24 Stunden unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur gerührt.

Nach einer Induktionsperiode von etwa 45 Minuten erwärmt sich das Reaktionsgemisch, wobei die Temperatur keinesfalls über 40°C ansteigen sollte. Bei höheren Temperaturen setzt Ring O-Oxidation ein. Zur Aufarbeitung wird auf Eis gegossen, neutralisiert und abgesaugt. Anschließend filtrierte man über eine kurze Kieselgelsäule (Essigester), wodurch der gebildete Dicyclohexylharnstoff quantitativ abgetrennt wird. Beim Einengen fällt das Produkt analysenrein aus. Der Aldehyd 103 läßt sich problemlos aus Methanol, besser aus Essigester, umkristallisieren.

Aus dem Vorlauf der o.g. Filtration kann der Methyl-thiomethylether 115 als Nebenprodukt mit einer Ausbeute von ca 1,6% isoliert werden.



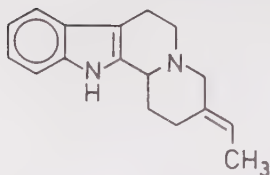
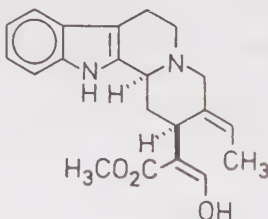
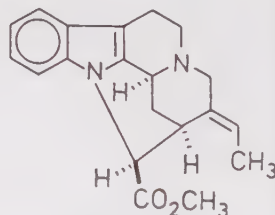
Wie nicht anders zu erwarten, überwiegt bei den Tetracyclen 102, 103 und 115 laut IR- und ^1H -NMR-Spektroskopie ebenfalls die Konformation T (s. Kap. 6.2.1.).

7. Stereoselektive Totalsynthese des ($\pm$)-Deplancheins 93

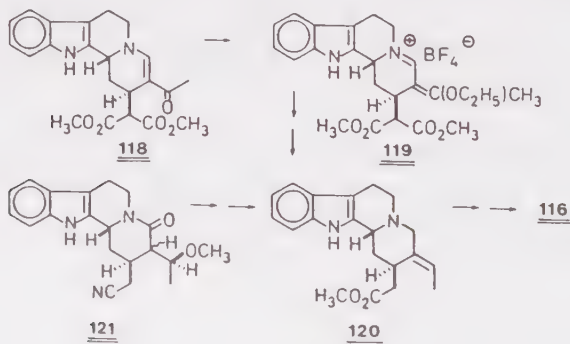
Deplanchein 93 ist der einfachste Vertreter einer Vielzahl tetra- und pentacyclischer Indolalkaloide mit trisubstituierter und E-konfigurierter exocyclischer Doppelbindung.

Als Beispiele sind Geissoschizin 116 und Pleiocarpamin 117 zu nennen.

Es ist nicht bekannt, wann im Verlauf der Biosynthese die Seitenkette an C-2 abgespalten wird (186), oder ob Strictosidin 7 (s. Kap. 2.) überhaupt als Vorläufer von 93 anzusehen ist.

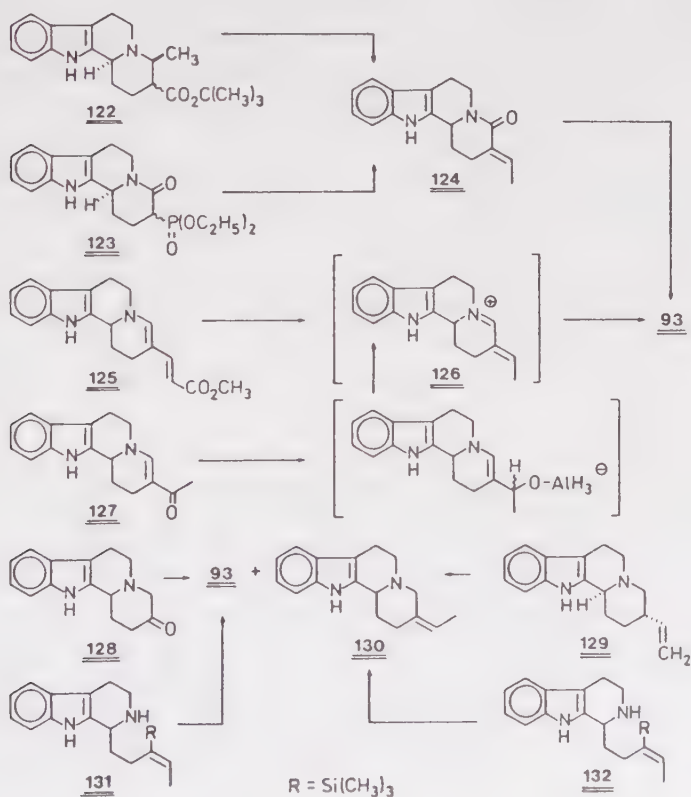
93116117

Der stereoselektive Aufbau trisubstituierter Alkene ist Schlüsselreaktion bei Totalsynthesen dieser Alkaloide (187-189), z.B.:



Der Ketodiester 118 reagiert mit Meerwein-Salz zum Enoether 119, der mit Natriumtetrahydridoborat reduzierbar ist. Das thermodynamisch stabilere E-Isomere entsteht dabei im E/Z-Verhältnis von 10:1 (85,190). Nach Decarbmethoxylierung resultiert der Ester 120, Zwischenprodukt mehrerer Geissoschizin-Synthesen (69,191). Verbindung 120 kann ebenfalls aus dem Epimerengemisch 121 durch basekatalysierte Eliminierung erhalten werden: Unabhängig von der Konfiguration an C-3 bildet sich ausschließlich die E-konfigurierte Doppelbindung (192).

7.1. Synthesestrategien



Schon vor der Isolierung des Alkaloids aus der Pflanze (193, 194) wurde Deplanchein 93 von E. Winterfeldt et al. als Modellsubstanz synthetisiert (195, 196): Kinetisch kontrollierte Methylen-Lactam-Umlagerung von 122 führt stereoselektiv zu 124. Die Wittig-Horner-Reaktion von Acetaldehyd mit 123 verläuft ebenfalls stereoselektiv (197). Das jeweils resultierende Lactam 124 ist problemlos zum gewünschten Alkaloid 93 reduzierbar. Das nach Hydrolyse und Decarboxylierung von 125 entstehende Dienamin befindet sich mit zwei stereoisomeren Immoniumformen im Gleichgewicht, wobei 126 offenbar deutlich überwiegt, da im isomeren Z-konfigurierten System sterische Hinderung zwischen dem 4-H und der Methylgruppe an C-13 auftreten sollte. Nach Reduktion von 126 wird 93 mit mäßiger Ausbeute isoliert (193). Das Immoniumsalz 126 muß bei der Reduktion von 127 ebenfalls durchlaufen werden; das Z-Isomere 130 entsteht nicht (198). Die Wittig-Horner-Reaktion mit 128 verläuft erwartungsgemäß unselektiv, da hier ein dirigierender Substituent an C-4 fehlt. Beide Stereoisomeren entstehen im Verhältnis 1:1 (199). Bei der durch Rhodiumtrichlorid katalysierten Doppelbindungsverschiebung bilden sich, ausgehend von 129, Deplanchein und das unerwünschte Z-Isomere 130 im Verhältnis 2:1 (197). Die Immoniumion-Vinylsilan-Cyclisierung ist eine elegante Variante der stereokontrollierten Synthese trisubstituierter exocyclischer Doppelbindungen. Die Reaktionen von 131 und 132 verlaufen unter vollständiger Retention der Konfigurationen (200). Totalsynthesen des Deplancheins 93:

Gesamtausbeute an <u>93</u> [%]	Stufenzahl	Autoren, Lit.
10,6 (bez. auf Tryptamin)	5	E. Winterfeldt (195, 196)
38,5 (bez. auf Harmalan)	5	B. Danieli (197)
49,8 "	4	"
1,6 (bez. auf Tryptamin)	5	H.-P. Husson (193)
11,5 phylbromid)	4	M. Lounasmaa (198)
9,4 "	5	J.A. Joule (199)
26,6 (bez. auf Tryptamin)	4	L.E. Overman (200)

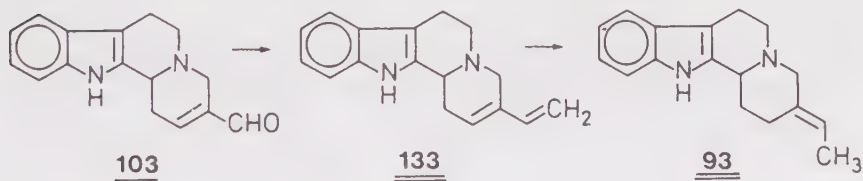
7.2. (±)-Deplanchein 93

Gemeinsames Merkmal fast aller Synthesen des Deplancheins ist, daß die 3,13-Doppelbindung erst gegen Ende der Reaktionssequenz auf der Stufe des Tetracyclus eingeführt wird. Ein Substituent in der 4-Position bei 124 bzw. die 4,5-Immonium-Doppelbindung im labilen Kation 126 verhindern die Bildung des unerwünschten Z-Isomeren 130.

Ohne diese dirigierenden Faktoren verläuft z.B. die Wittig-Reaktion mit 129 völlig unselektiv.

Alternativ ist eine über das aus dem Aldehyd 103 leicht erzeugbare Dien 133 geführte Strategie denkbar:

Falls es gelänge, Verbindung 133 stereoselektiv im Sinne einer 1,4-H₂-Addition zu hydrieren, könnte die spätere Entfernung eines Substituenten an C-4 umgangen bzw. die Bildung eines empfindlichen $\Delta^{4,5}$ -Immonium-Systems vermieden werden.

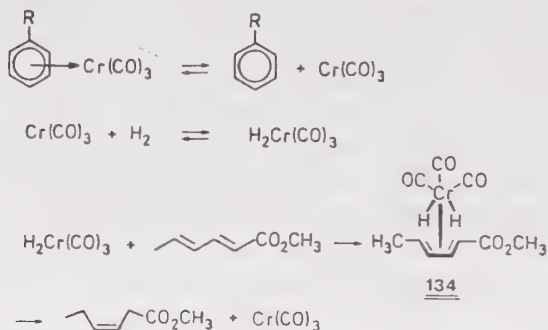


Mit Hilfe von Homogenkatalysatoren ist die 1,4-Addition von Wasserstoff an konjugierte Diene möglich (201-204). Isolierte Doppelbindungen sowie Carbonyl-Funktionen reagieren in der Regel nicht.

Am Beispiel der Hydrierung von Sorbinsäureester konnte aber gezeigt werden, daß verschiedene Chromtricarbonyl-Aromaten-Komplexe, teilweise an Polystyrol gebunden (205), selektiv die 1,4-Addition katalysieren (206), wobei das Z-Alken oft deutlich überwiegt.

Die Produktverteilung ist primär vom eingesetzten Lösungsmittel abhängig. In Dimethylformamid verläuft die o.g. Hydrierung unselektiv (205). Polymergebundene Katalysatoren erfordern längere Reaktionszeiten.

Die Stereoselektivität der 1,4-H₂-Addition wird mit der Fixierung des Diens in der s-cis-Konformation 134 erklärt (207):



Das Dien 133 wird durch Wittig-Reaktion des ungesättigten Aldehyds 103 mit Triphenylphosphoniummethylen nach üblichem Verfahren in hoher Ausbeute erhalten. Die auch in reiner Form oxidationsempfindliche Verbindung ist unter Schutzgas und Lichtausschluß über Wochen haltbar. Wegen fehlender geminaler Kopplung zeigt die Vinyl-Seitenkette im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 21, Spektrenanhang) ein reduziertes ABX-Spinsystem (4+4 Linien). Die C/D-trans-Konformation T wird durch die Hochfeldverschiebung des 12b-H sowie durch intensive Bohlmann-Banden im IR-Spektrum bestätigt.

Versuche zur Hydrierung des Diens 133 wurden in einem heizbaren 300 ml-Laborautoklaven mit Magnetrührwerk durchgeführt. Toluol-Chromtricarbonyl diente als Homogenkatalysator. Das Standard-Lösungsmittel Cyclohexan ist leider ungeeignet, da sich 133 auch in der Hitze nicht merklich auflöst. Literaturangaben zufolge sind Dichlormethan und Aceton ebenfalls geeignet (206).

In Dichlormethan kann selbst nach 24 Stunden bei 80 bar und 140°C keine einheitliche Reaktion beobachtet werden. Es bilden sich hauptsächlich gelbe polare Zersetzungsprodukte; ein Teil des Diens ist rückgewinnbar.

Dagegen wird 133 in Aceton nach vier Stunden bei 130°C und 75 bar vollständig umgesetzt. Laut DC-Analyse entsteht nur ein Produkt, das, nach wässrigem Aufarbeiten leicht isolierbar, zweifelsfrei als ($\pm$)-Deplanchein 93 identifizierbar ist. Die Reinausbeute liegt bei ca. 93% (208).

Trotz mehrerer im Molekül vorhandener Komplexbildungspositionen, N_b und Aromat, verläuft die Reaktion analog zur Hydrierung einfacher acyclischer Diene.

Die spektroskopischen Daten, insbesondere die Analyse des 1H -NMR-Spektrums (Abb. 1 und 22, Spektrenanhang), schließen das unnatürliche Z-Isomere 130 aus.

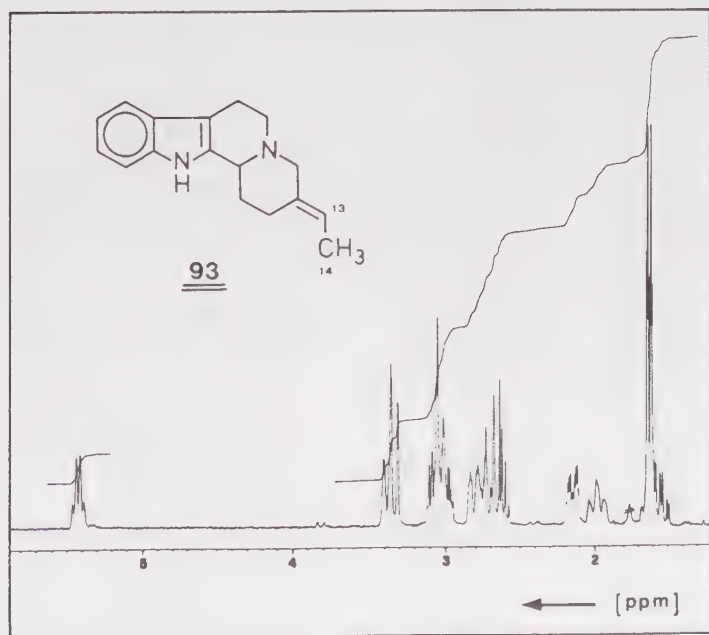


Abb. 1: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von Deplanchein 93 ($CDCl_3$)

δ [ppm]	Zuordnung
5,42 (1H)	Breites Quartett des olefinischen 13-H
3,41 (1H)	Breites Dublett des 12b-H
3,34 (1H)	Breites Dublett des equatorialen 4-H; Tieffeld-Teil eines AB-Systems
1,62 (3H)	Dublett von Triplets der C-14-Methylgruppe

Die chemischen Verschiebungen der Methylgruppe sowie des olefinischen Protons unterscheiden sich bei den E- und Z-Isomeren nur unwesentlich (197-199). Das equatoriale 4-H des Z-Isomeren 130 ist jedoch deutlich zu tiefem Feld verschoben und liegt bei ca. 3,8 ppm (197,200). Damit ist diese Konfiguration für das vorliegende Produkt auszuschließen.

Aufgrund von Allyl- bzw. Homoallyl-Kopplungen sind verschiedene Signale verbreitert oder zeigen eine Feinstruktur. Chemische Verschiebung und Kopplungsmuster des 12b-H sind typisch für trans-Indolochinolizidine mit T-Konformation. Der Schmelzpunkt des aus Ether oder Methanol umkristallisierten Produktes liegt bei 161,5°C. Literaturangaben sind allerdings nicht übereinstimmend. Die angegebenen Werte schwanken zwischen 140 und 161°C (196,199,200).

Die hier vorgestellte stereoselektive Totalsynthese des Deplancheins verläuft, bezogen auf Tryptamin, mit einer Gesamtausbeute von 45,7% über acht Stufen.

3. Reaktionen quartärer Nikotinsäureester

Das wachsende Interesse an der Chemie des Pyridins, genauer: der Pyridinium-Verbindungen und daraus ableitbarer Dihydropyridine (151,152) hat wenigstens zwei Gründe:

1. Das Coenzym-System $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ ist an einer Vielzahl enzym-katalysierter Redox-Prozesse beteiligt.

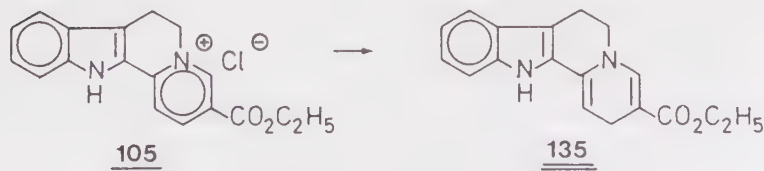
Mit Hilfe einfacher Modellsysteme können einige der enzymatischen Wirkungsprinzipien nachgeahmt werden. Als Beispiel sei hier die enantioselektive Reduktion von Carbonyl-Substraten durch chirale Dihydropyridin-Makrocyclen genannt (209).

2. Der Piperidin-Ring ist wesentliches Strukturelement zahlreicher Alkaloide.

Bei neueren Methoden zur Funktionalisierung dieses Ring-systems sind häufig 1,4-Dihydropyridine (85,124) bzw.

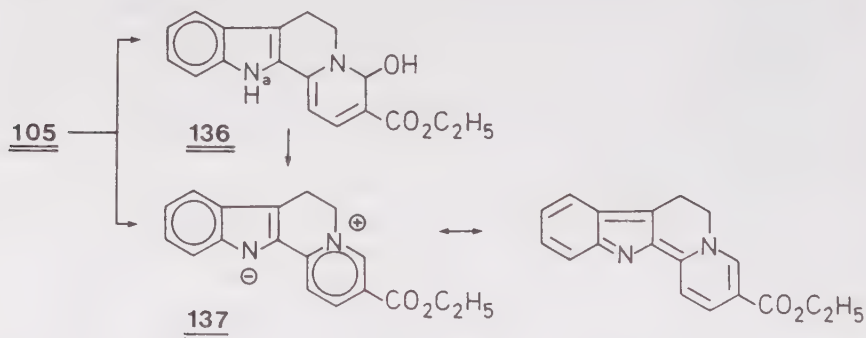
5,6-Dihydropyridinium-Equivalente (210,211) involviert.

Vor der Durchführung geplanter Additionsreaktionen an das tetracyclische Pyridinium-Salz 105 erschien es angebracht, das Verhalten von 105 und 135, durch Dithionit-Reduktion problemlos darstellbar (129), gegenüber Basen bzw. Säuren zu untersuchen, um unerwünschte Konkurrenz- oder Folgereaktionen möglichst auszuschließen. Diesbezügliche Beobachtungen ließen bislang keine eindeutige Interpretation zu (129).



8.1. Darstellung der Anhydrobase 137

Das UV-Absorptionsmaximum von 105 (129,146) wird nach Zugabe methanolischer Natronlauge rotverschoben, wobei sich die Absorptionsintensität erhöht (Abb. 2). Durch Neutralisation mit Salzsäure wird dieser bathochrome Effekt aufgehoben. Es blieb zu klären, ob 105 mit Natronlauge in eine Pseudobase 136 oder, möglicherweise nach Wasserabspaltung, in eine sog. Anhydrobase 137 umgewandelt wird.



Beide denkbaren Produkte sollten sehr säureempfindlich sein und leicht zu 105 zurückreagieren.

Die Bildung von Pseudo- oder Anhydrobasen aus substituierten Pyridiniumsalzen ist hinlänglich bekannt (212-215).

Aus einer wässrigen Suspension von 105 läßt sich nach Zutropfen von Natronlauge ein tiefrot gefärbter Feststoff isolieren, der aus Dimethylformamid kristallin erhalten wird. Spektroskopische Daten und Elementaranalyse belegen zweifelsfrei die Bildung der Anhydrobase 137.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 23, Spektrenanhang) sind außer den Signalen der Ethylester-Funktion alle anderen Signale gegenüber denen von 105 zu tiefem Feld verschoben.

Das UV-Spektrum von 137 läßt sich erwartungsgemäß nur in Dichlormethan, Dimethylformamid oder Acetonitril aufnehmen, da schon in Gegenwart protischer Lösungsmittel N_a rasch protoniert wird (Abb. 3).

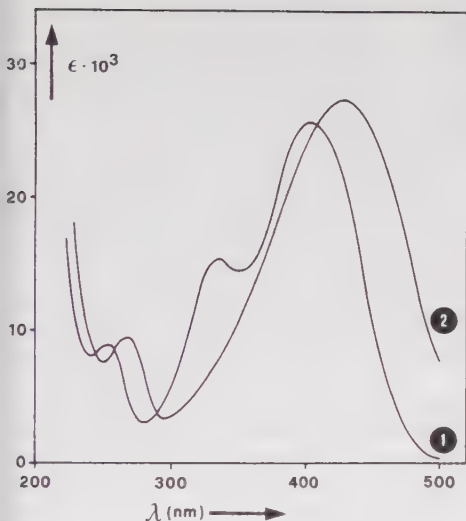


Abb. 2: UV-Spektrum von 105 in Methanol **1**; nach Zugabe von NaOH **2**

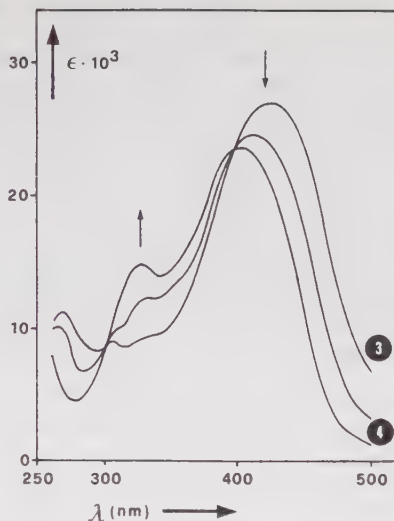
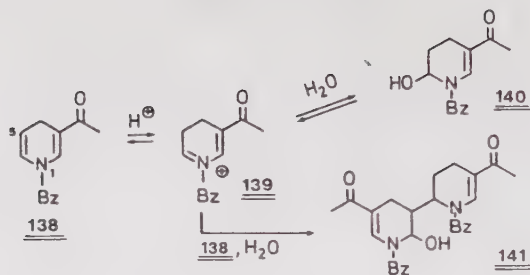


Abb. 3: UV-Spektrum von 137 in CH_3CN **3**; kontinuierliche Zugabe von Methanol **4**

Ob durch Natronlauge die Anhydrobase 137 direkt gebildet oder aber die Pseudobase 136 durchlaufen wird, kann nicht ermittelt werden, da laut UV-Spektroskopie das Pyridiniumsalz 105 in Methanol mit Natriummethanolat oder in Tetrahydrofuran-Suspension mit Natriumhydrid als Base ebenfalls glatt zu 137 reagiert.

8.2. Disproportionierung eines Dihydropyridiniumsalzes; Darstellung des vinylogenen Urethans 148

Durch Elektronenakzeptoren an C-3 stabilisierte 1,4-Dihydropyridine werden ausschließlich in der 5-Position protoniert (151). In vielen Fällen reagieren die resultierenden Dihydropyridinium-Ionen unter Addition verschiedener Nukleophile weiter.



Trägt man z.B. 138 in ein großes Volumen verdünnter Salzsäure ein, so verschwindet das UV-Absorptionsmaximum des Kations 139 sehr schnell. Aus dem Reaktionsgemisch isolierten die Autoren das Halbaminal 140 sowie das Dimere 141 (216).

Die nukleophile Addition aktivierter Aromaten an Dihydropyridinium-Systeme wird bei der Pictet-Spengler-Cyclisierung gezielt zum Aufbau von Indol- bzw. Isochinolin-Alkaloiden eingesetzt (123,190,217-220)(s. Kap. 4).

Die hier interessierende Protonierung des tetracyclischen 1,4-Dihydropyridins 135 kann 1H -NMR- sowie UV-spektroskopisch verfolgt werden:

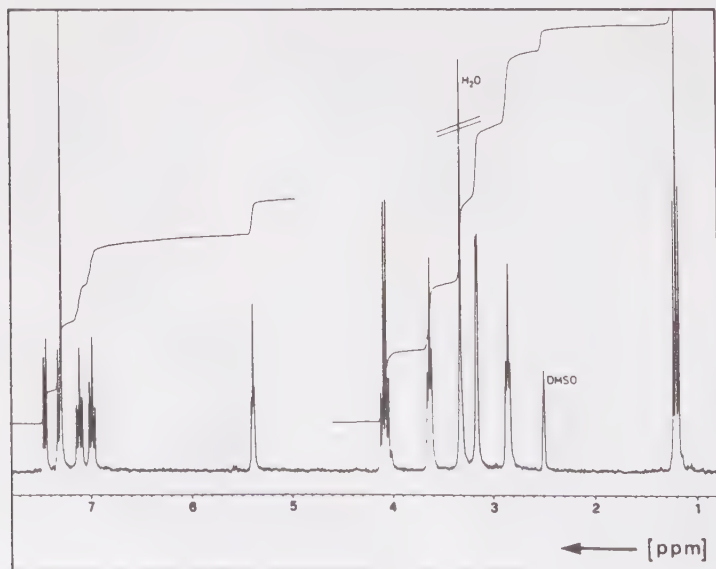


Abb. 4: Ausschnitt aus dem 1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 135 (D_6 -DMSO)

δ [ppm]	Zuordnung
7,30 (1H)	Singulett des 4-H
5,39 (1H)	Triplett des 1-H
3,17 (2H)	Dublett der Methylenprotonen an C-2
3,64 (2H) und 2,85 (2H)	"Triplett" der Methylenprotonen an C-6 und C-7; reduziertes AA'BB'- Spinsystem

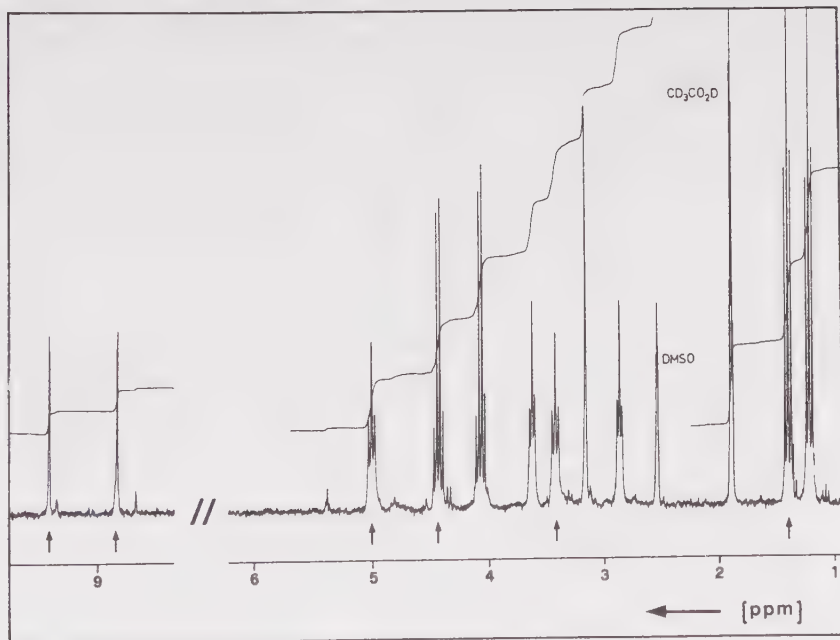
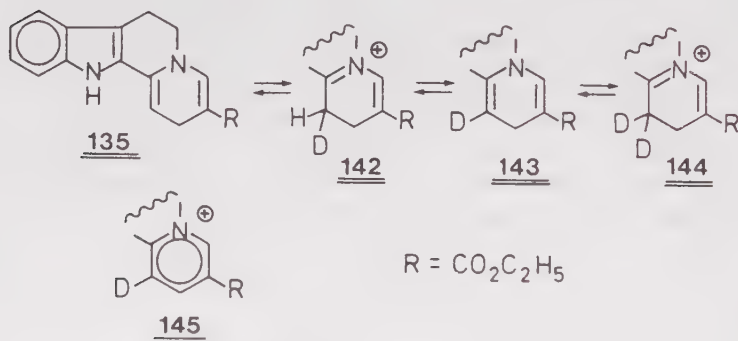


Abb. 5: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 135 (D_6 -DMSO) nach Zusatz von CD_3COOD (Aufnahme nach 24 Stunden)

Nach Zugabe von Tetradeutero-Essigsäure (Abb. 5) sind zwei Effekte zu beobachten:

1. Nach 24 Stunden ist das Triplet des 1-H fast vollständig verschwunden; das Dublett der benachbarten Methylengruppe an C-2 ist in ein Singulett übergegangen. Dieser H/D-Austausch an C-1 ist allerdings nur dann möglich, wenn die Immonium-Formen 142 bzw. 144 durchlaufen werden:



2. In dem Maße wie das Signal des 1-H verschwindet, entwickeln sich zusätzlich die Signale des Pyridinium-Esters 145 ($\uparrow$), der anscheinend an C-1 ebenfalls deuteriert ist. Das charakteristische Dublett des 1-H fehlt, und das 2-H zeigt daher bei $\delta=8,85$ ppm nur ein Singulett mit Feinstruktur infolge Fernkopplung mit dem 4-H. Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß die Ringoxidation im Säuren besonders leicht eintritt. Laut Integrationsverhältnis liegen 143 und 145 nach 24 Stunden etwa im Verhältnis 1:1 vor. Ohne Zusatz von CD_3COOD verändert sich das ^1H -NMR-Spektrum von 135 innerhalb eines Tages nur unwesentlich.

Löst man 135 in Dimethylsulfoxid unter Zusatz katalytischer Mengen Essigsäure, so läßt sich nach 36 Stunden das Ring D-Oxidationsprodukt 105 als Perchlorat annähernd quantitativ isolieren. Ohne Essigsäure verläuft die Oxidation erheblich langsamer.

Zur UV-Spektroskopie:

Die Lage der Absorptionsmaxima von 135 (Abb. 6) ist für ein 1,4-Dihydropyridin untypisch, da alle charakteristischen Banden zu kürzeren Wellen verschoben sind (221). Das Spektrum entspricht eher der Superposition eines 2-Vinylindols und eines vinylogenen Urethans.

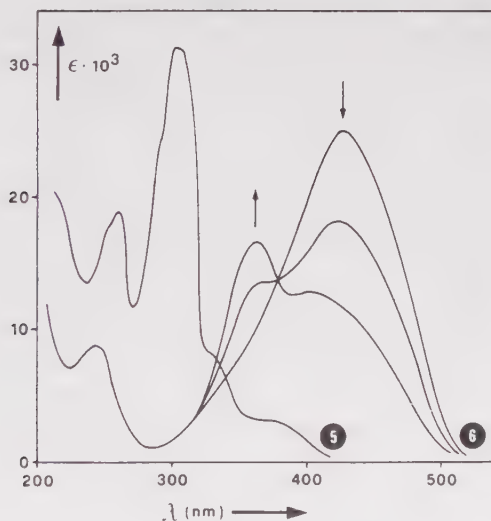
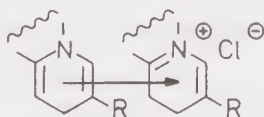
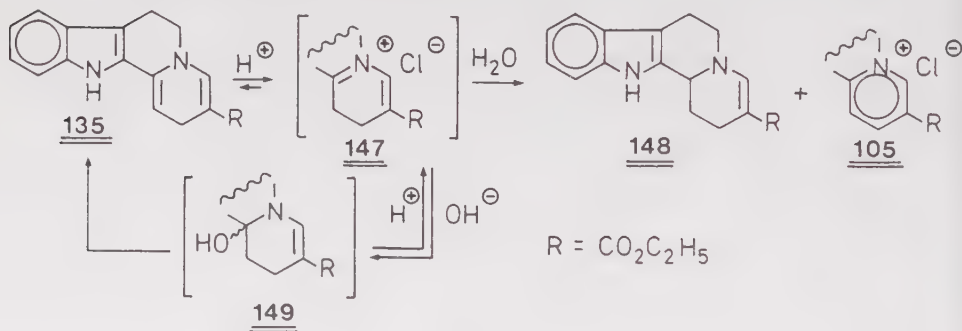


Abb. 6: UV-Spektrum von 135 in Methanol **5**;
nach Zugabe von methanol. Salzsäure **6**

Nach Zugabe von Salzsäure färbt sich die methanolische Lösung von 135 intensiv gelb, wobei die Farbintensität im Verlauf von ca. 30 Minuten deutlich abnimmt (Abb. 6). Ein isosbestischer Punkt liegt bei 383 nm. Nach dieser Zeit verändert sich das Spektrum nicht mehr. Im gleichen Bereich liegen die Hauptmaxima des Pyridinium-Esters 105 (Abb. 2).



Während der Protonierung an C-1 könnte ein für die intensiv gelbe Farbe verantwortlicher Charge-Transfer-Komplex 146 durchlaufen werden, der bei ähnlichen Reaktionen ebenfalls postuliert wurde (222).



Die Vermutung, daß 135 in Gegenwart überschüssiger Salzsäure vollständig in der protonierten Form 147 (vergl. 142 und 144) vorliegt, sollte durch Isolierung dieses Dihydropyridinium-Salzes zu bestätigen sein. Dazu versetzte man die Suspension von 135 in Methanol mit konzentrierter Salzsäure oder gesättigter methanolischer Salzsäure und rührte solange bei Raumtemperatur, bis sich das UV-Spektrum des Reaktionsgemisches nicht mehr veränderte. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels resultierte ein gelbes Öl, das sich nicht kristallisieren ließ. Nach Zugabe von wenig Wasser veränderte sich das erneut aufgenommene UV-Spektrum grundlegend.

Unter rascher Disproportionierung (151) bildet sich ein 1:1-Gemisch aus dem Pyridinium-Salz 105 und dem vinylogenen Urethan 148, das chromatographisch leicht abtrennbar ist.

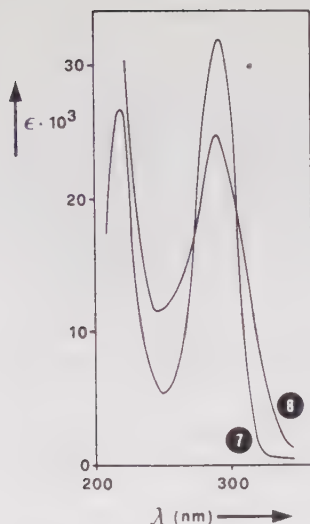
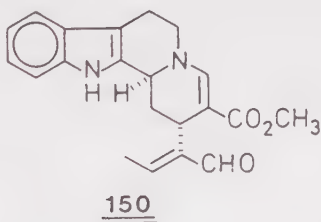


Abb. 7: UV-Spektrum von 148 in Methanol **7**; UV-Spektrum von 135 in Methanol: 1. Zugabe von methanol. HCl, 2. Zugabe von methanol. NaOH bis pH 9 **8**

Andere Aufarbeitungsmethoden zur Isolierung des äußerst labilen Kations 147 scheiterten ebenfalls.

Die spektroskopischen Daten von 148 (UV-Spektrum, Abb. 7), einer Verbindung mit dem tetracyclischen Grundgerüst des Vallesiachotamins 150, entsprechen denen des bekannten Methyl-esters (65,153,223).

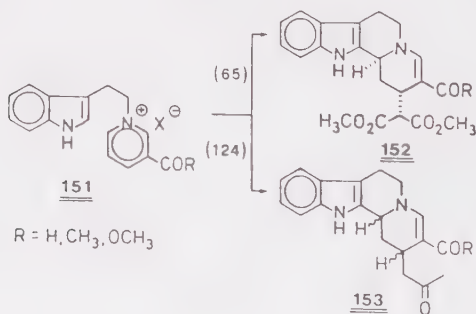


Unter der Annahme, daß die Ringe C und D in der Halbsessel-Konformation vorliegen, sollte bei 148 wie beim konstitutionsisomeren Ester 106 die T-Konformation überwiegen (153,223) (s. Kap. 6.2.1.). Allerdings ist das Signal des 12b-H im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 25, Spektrenanhang) deutlich tieffeld verschoben ($\delta=4,47$ ppm), erscheint aber als breites Dublett, indikativ für die vermutete T-Konformation (153,219,223).

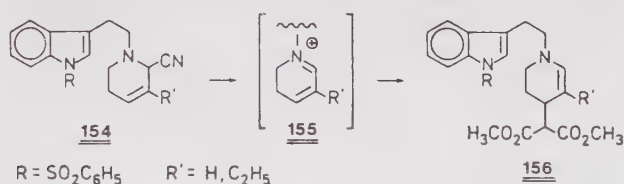
Hebt man den pH-Wert der sauren Lösung von 135 mit Natronlauge über pH 7 an, so resultiert ein UV-Spektrum (Abb. 7), dessen längstwelliges Maximum bei 295 nm ebenfalls deutlich auf eine vinyloge Urethan-Struktur hinweist (149,224). Die Reaktion ist reversibel; nach Absenken des pH-Wertes unter pH 7 bildet sich vermutlich 147 zurück. Versuche zur Isolierung des postulierten Alkohols 149 blieben bisher erfolglos, da die Verbindung äußerst leicht zu 135 dehydratisiert wird.

8.3. Addition von Acetessigester an das Pyridinium-Salz 105; Darstellung der Verbindungen 157 und 158

Während Lithiumalkyle, Grignard-Verbindungen oder Dialkyl-lithium-Cuprate mit Pyridinium-Salzen glatt im Sinne einer 1,2- bzw. 1,4-Addition reagieren (152,225), addieren enolisierbare Carbonylverbindungen nur an solche Pyridiniumionen, die in der 3-Position oder am Stickstoff aktivierende Substituenten tragen (226-228), z.B. 151. In der Regel beobachtet man dann 1,4-Addition zu Dihydropyridinen. Geeignete Substituenten am Stickstoff ermöglichen anschließend eine säurekatalysierte Pictet-Spengler-Cyclisierung zu Alkaloid-Vorstufen, z.B. 152 und 153:



Das synthetische Potential dieser Additions-Cyclisierungs-Sequenz wurde vor allem von E. Wenkert durch Synthesen etlicher tetra- und pentacyclischer Indolalkaloide demonstriert (86, 123, 124, 190). Allerdings verlaufen die Additionsreaktionen oft nur mit mäßigen bis schlechten Ausbeuten und mindern so die Attraktivität dieser Methode.



Alternativ lassen sich die reaktiveren Dihydropyridiniumionen 155 einsetzen, die aus 2-Cyano- Δ^3 -Piperideinen, z.B. 154, im Reaktionsgemisch erzeugt werden (210, 211, 229-232). Die Addition der gewünschten Nukleophile, etwa Malonester oder Acetessigester, erfolgt regioselektiv ohne nennenswerte Nebenreaktionen, hier zu 156. Aktivierende Substituenten entfallen, die relativ labilen 1,4-Dihydropyridine werden nicht durchlaufen.

Nukleophile Additionen enolisierbarer Carbonylverbindungen an 6,7-dihydro-12H-indolo[2,3-a]-chinoliziniumsalze wurden bisher nicht untersucht. Falls die sich leicht bildende Anhydrobase 137 eine Additionsreaktion nicht a priori ausschließt, könnte der nukleophile Angriff theoretisch an den Zentren 2, 4 oder 12b erfolgen, wobei aber die 4-Position wie bei den ringoffenen Verbindungen 151 favorisiert sein sollte.

Versuche zur basekatalysierten Addition von Aceton, Malonester und Acetessigester an das Pyridinium-Salz 105 ergaben folgende Resultate:

1. Mit Aceton und Malonester sind Umsetzungen erkennbar, Produkte lassen sich jedoch nicht isolieren.
Bei sämtlichen Aufarbeitungsversuchen kann nur das Edukt zurückgewonnen werden.
2. Acetessigester reagiert in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Natriumhydrid als Base bei Raumtemperatur zu mehreren Produkten, von denen zwei bei Einsatz der entsprechenden Ethylester isolierbar sind:

Nach chromatographischer Trennung erhält man als Nebenprodukt mit sehr geringer Ausbeute eine kristalline Verbindung, deren Elementaranalyse und Massenspektrum auf eine Addition des β -Ketoesters hinweisen.

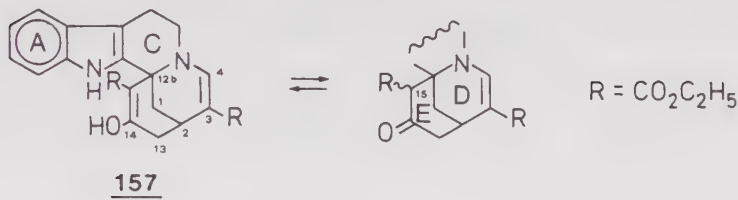
Die Analyse des ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 26, Spektrenanhang) führt zu folgenden Erkenntnissen:

Laut Integration enthält die Verbindung 26 Wasserstoffatome. Sie liegt in Lösung zu mehr als 65% enolisiert vor und enthält zwei Ethylester-Gruppen. Der Methylrest der Ester-Funktion an C-15 führt zu drei Triplets (zus. 3H), die der Enolform und beiden Ketoformen entsprechen. Demzufolge zeigt auch das N_α -Wasserstoffatom drei deutlich separierte breite Singulets (zus. 1H).

Ein Singulett bei $\delta=7,6$ ppm legt eine trisubstituierte Doppelbindung zwischen C-3 und C-4 nahe (153,219). Ein mit der angenommenen vinylogenen Urethan-Struktur vereinbares $^2\text{b-H}$ -Signal im Bereich von 4,4 bis 4,8 ppm (65,124,153,219) fehlt ebenso wie das Methylketon-Signal einer Acetessigester-Seitenkette.

Nach einer ^{13}C -NMR-Langzeitmessung sind leider nur die Signale im Aromatenbereich interpretierbar. Neben den acht Signalen des Indolrestes (4 Singulets, 4 Dubletts mit typischen chemischen Verschiebungen) sind die des C-3 und C-4 leicht zu identifizieren: C-4 (d) bei tiefstem ($\delta=145,3$ ppm), C-3 (s) bei höchstem Feld ($\delta=97,1$ oder 101,15 ppm) (65,124,153,219).

Mit diesen Befunden erscheint der Konstitutionsvorschlag 157 für das Nebenprodukt gerechtfertigt.

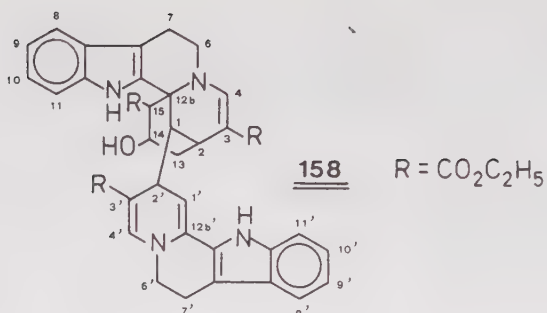


Laut Aussage des Molekülmodells von 157 gelangt die Methylgruppe des Ethylesters an C-15 offenbar in den abschirmenden Bereich des Indolsystems, was die Hochfeldverschiebung eines Methyl-Tripletts erklären kann.

Hauptprodukt der o.g. Reaktion ist eine äußerst zersetzliche kristallisierbare Verbindung, die nicht in reiner Form isolierbar ist. Die UV-Daten lassen ebenfalls eine vinyloge Urethan-Struktur vermuten. Suspensiert man die Verbindung in Methanol und rührt ca. sechs Stunden bei Raumtemperatur, so zeigt die nun gelbe Lösung die UV-Maxima des Pyridinium-Esters 105, der als Perchlorat abtrennbar ist. Die zusätzliche Isolierung von Acetessigester bestätigt die Annahme, daß Addition und Cyclisierung reversibel sind.

Das nicht interpretierbare ^1H -NMR-Spektrum zeigt jedoch die Signale von drei Ethylester-Funktionen.

Durch Reduktion mit Natriumtetrahydridoborat gelingt die Umwandlung in eine erheblich stabilere Verbindung, der nach Analyse der spektroskopischen Daten die Struktur 158 zugeschrieben wird.



158 sollte durch Reduktion der auch bei 157 vorliegenden β -Ketoester-Einheit gebildet werden. Massenspektrum und Elementaranalyse weisen auf ein "Dimerisierungsprodukt" hin.

Analyse der ^{13}C -NMR-Spektren (gemessen in D₆-DMSO und D₅-Pyridin):

Wie bei 157 sind auch hier im DMSO-Spektrum die den Aromatenbereich flankierenden Signale für C-3, C-3' (2 Singulett, $\delta=100,07$ und $95,87$ ppm) und C-4, C-4' (2 Dubletts, $\delta=148,78$ und $141,07$ ppm) identifizierbar. Das C-1'-Signal liegt bei $101,04$ ppm ($\delta=97,69$ ppm für das 1,4-Dihydropyridin 135), das C-12a'-Signal ist wie im Fall des unsubstituierten 135 deutlich hochfeldverschoben (Singulett, $\delta=128,29$ oder $128,22$ ppm). Die chemische Verschiebung des C-12b' ist ebenfalls mit der Konstitution von 135 und damit mit der von 158 vereinbar. Die Signale der restlichen Kohlenstoffatome beider Indolsysteme liegen im typischen Bereich ($65,124$), das C-14-Signal als Dublett bei $66,93$ ppm.

Der Aliphatenteil weist insgesamt 16 Signale auf (1 Singulett, 5 Dubletts, 7 Triplett und 3 Quartetts), wobei ein Signal vom Lösungsmittel überdeckt wird. Das Singulett bei $\delta=57,1$ ppm ist gut mit einem quartären C-12b vereinbar.

Das Pyridin-Spektrum zeigt im Aliphatenteil alle 17 Signale mit den für 158 erforderlichen C-H-Kopplungen. Das zuvor überdeckte Signal des C-13 tritt bei $\delta=41,45$ ppm auf.

Analyse der ^1H -NMR-Spektren (gemessen in D_6 -DMSO und D_5 -Pyridin):

Die Interpretation der ^1H -NMR-Spektren unterstützt den Konstitutionsvorschlag 158 zusätzlich.

Die konstitutionelle Alternative: Bindung zwischen C-2' und C-13 ist auszuschließen.

Beide Protonen an C-4 und C-4' liegen im DMSO-Spektrum (Abb. 27, Spektrenanhang) wiederum als Singulets im Bereich der acht aromatischen Indol-Wasserstoffatome (65,124,153,219). Das 1'-H, die OH-Funktion an C-14 und drei Ethylester-Gruppen sind identifizierbar, während wie bei 157 das 12b-H sowie das Methylketon-Signal des β -Ketoesters fehlen. Da vier Signal-Gruppen überdeckt sind, ist zur vollständigen Analyse des Aliphatenteils das Pyridin-Spektrum (Abb. 8 und 28, Spektrenanhang) in Kombination mit einer 2D-Technik (COSY-Experiment) heranzuziehen, wodurch die Separierung beider Ethano-Brücken (C_6 , C_7 und C_6' , C_7') gelingt:

δ [ppm]	Zuordnung
5,22 (1H)	Dublett der OH-Funktion an C-14
4,97 (1H)	Dublett des 1'-H; $J=6,5$ Hz
4,88 (1H)	Multiplett eines 6- oder 7-H
4,59 (1H)	schmales Multiplett des 14-H
3,84 (1H)	Doppeldublett des 2'-H mit $J=6,5$ und 5 Hz
3,76 (1H)	Dublett des 15-H mit $J=3,7$ Hz; 14-H und 15-H sind cis-ständig
3,64 (1H)	schmales Multiplett des 2-H
3,51 (1H)	breites "Doppeldublett" eines 6- oder 7-H
3,25 (1H)	Multiplett eines 6'- oder 7'-H
3,03 (2H)	ein 6'- oder 7'-H und ein 6- oder 7-H
2,51-2,80 (5H)	1-H, ein 13-H, ein 6- oder 7-H, zwei Protonen an C-6' und/oder C-7'
1,92 (1H)	Doppeltriplett eines 13-H mit $J=14,1$ und $4,2$ Hz

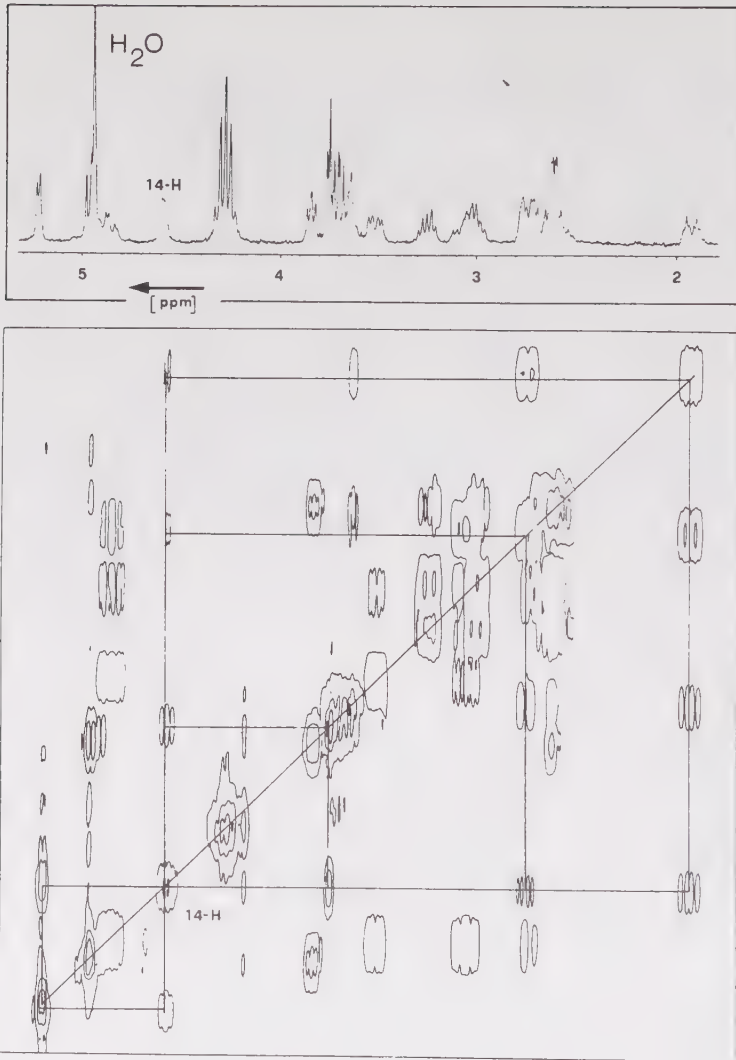


Abb. 8: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR- (270 MHz) und 2D- ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz, COSY-Experiment) von 158 (D_5 -Pyridin)

Die getroffenen Signalzuordnungen folgen unzweideutig aus der Analyse des ^1H - ^1H -korrelierten 2D-Spektrums.

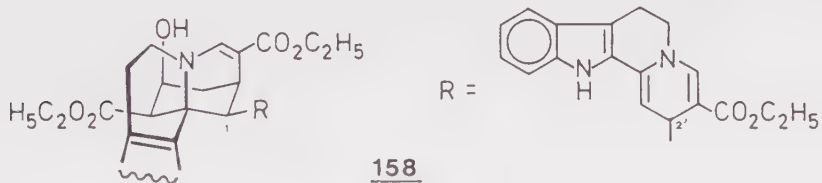
Die auf der Diagonalen liegenden normalen Protonensignale führen infolge von Kopplungen zu zahlreichen Nebendiagonal-Signalen, wodurch die Verknüpfungen zwischen den Protonen nachgewiesen werden können (z.B.: Kopplungen zwischen dem 14-H und dem 15-H, der OH-Gruppe an C-14 und beiden 13-H; s. Abb. 8).

Die erhebliche Tieffeld-Verschiebung eines Wasserstoffatoms an C-6 oder C-7 ist durch die räumliche Nähe der Ester-Funktion an C-15 erklärbar, vorausgesetzt, die Reduktion der enolisierbaren β -Ketoester-Einheit erfolgt von der konvexen Seite des Bicyclus D/E, was allerdings aus sterischen Gründen sehr wahrscheinlich ist.

Wie beim "Monomeren" 157 ist das Methyl-Triplett einer Ester-Gruppe hochfeldverschoben ($\delta=0,6$ ppm in D_5 -Pyridin; $\delta=0,65$ ppm in D_6 -DMSO).

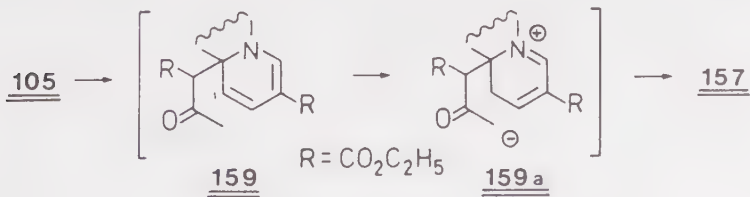
Die relativen Konfigurationen an den übrigen asymmetrischen Kohlenstoffatomen C-1 und C-2' waren nicht aufzuklären.

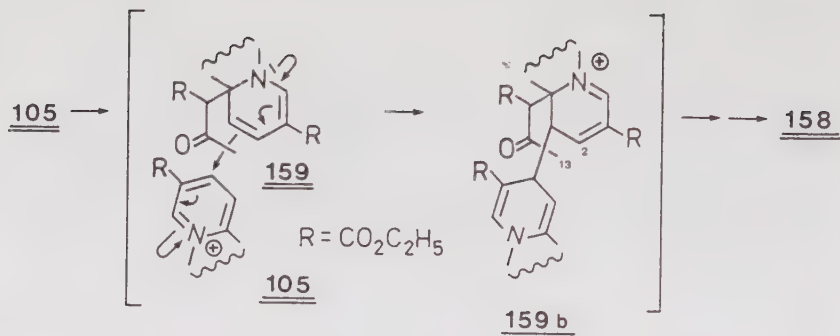
Der Tetracyclus in 158 sollte jedoch die, bezogen auf Ring E, equatoriale Position einnehmen:



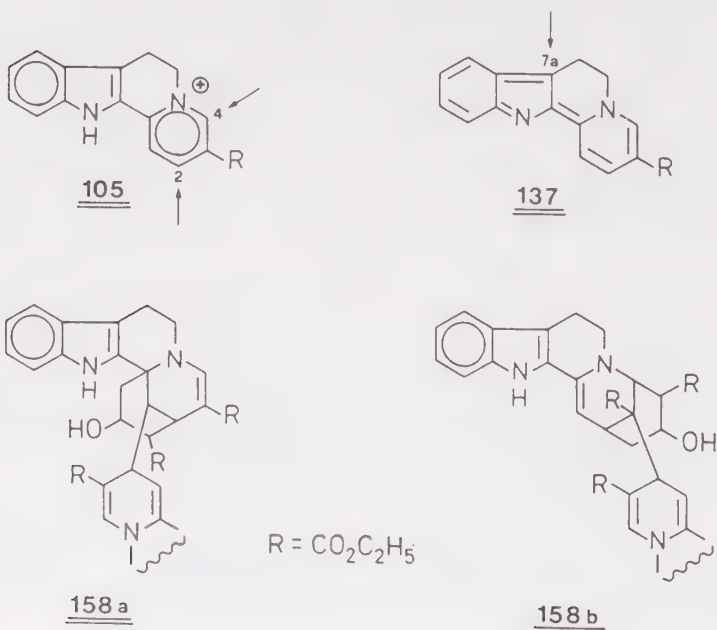
Die Ermittlung der exakten Struktur von 158 mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse war bislang nicht möglich, da keine verwertbaren Einkristalle erhalten wurden.

Der Bildung beider Verbindungen 157 und 158 könnte folgender Reaktionsmechanismus zugrunde liegen:





Die nach Addition des β -Ketoesters an C-12b einsetzende Umwandlung des Dienamins 159 in ein 5,6-Dihydropyridinium-System 159a bzw. 159b kann einerseits durch Protonierung an C-1 (evtl. intramolekular via Enolisierung der Acetessigester-Seitenkette), andererseits durch Addition eines weiteren Pyridinium-Kations 105 an C-1 erreicht werden. Nachfolgende Cyclisierung zwischen C-13 und C-2 unter Bildung des Ringes E führt schließlich zu den Produkten.



158a und 158b sind alternative Strukturvorschläge, die mit den für 158 ermittelten ^{13}C -NMR-Daten ebenfalls vereinbar sind.

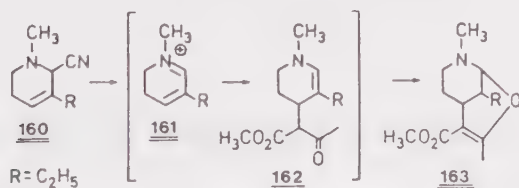
158a könnte nach primärem Angriff des β -Ketoesters an C-2, 158b nach Addition an C-4 resultieren, wobei beide Strukturen nach einem für 158 diskutierten Reaktionsmechanismus gebildet werden könnten.

Auf der Basis der ^1H -NMR-Daten sind diese denkbaren Reaktionsprodukte jedoch zweifelsfrei auszuschließen.

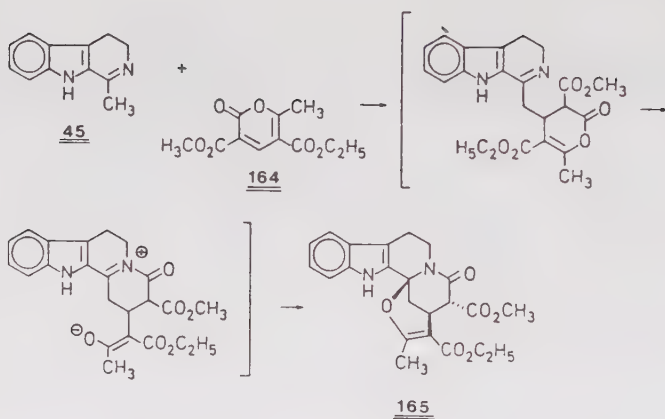
Die zusätzlichen Möglichkeiten eines unter Rearomatisierung ablaufenden nukleophilen Angriffs an die 7a-Position der im alkalischen Medium stabilen Anhydrobase 137 und Folgereaktionen zu einem dimeren β -Carbolin-System werden durch die NMR-Daten ebenso widerlegt wie Additionen an den Ring A. Ein denkbarer elektrophiler Angriff des Pyridinium-Kations an der Indol- β -Stellung in 105 scheidet ebenfalls aus.

Somit erscheint nur 158 (primärer Angriff des Acetessigesters an der 2-Position in 105) als Strukturvorschlag akzeptabel.

Kürzlich wurde über ähnliche Cyclisierungsreaktionen berichtet, die auch über ein intermediäres Immonium-Kation verlaufen:



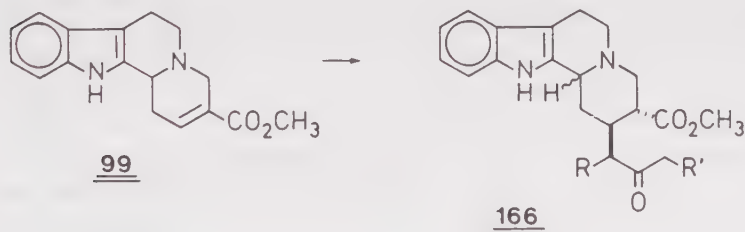
Nach Addition des Natrium-Enolates von Acetessigestester an das aus 160 erzeugbare Kation 161 ist das gewünschte Produkt 162 nicht isolierbar. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen reagiert 162 unter O-Alkylierung weiter zum Bicyclus 163 (210, 233).



In ähnlicher Weise verläuft die Reaktion zwischen 45 und dem Pyran-2-on 164 zu 165 (101).

9. Anellierungsversuche mit 3-Methoxycarbonyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 99

Als geeignete Schlüsselverbindung für den gezielten Aufbau des carbocyclischen Ringes E von Yohimbin-Typ-Alkaloiden wurde der α,β -ungesättigte Ester 99 angesehen. Durch thermodynamisch gelenkte Michael-Addition (234) einer passenden C_3 -Einheit sollten Verbindungen mit der Struktur von 166 mit diequatorial angeordneten Substituenten an C-2 und C-3 zugänglich sein. Es war dabei unerheblich, welche relative Konfiguration an C-3 resultierte, da Epimerisierungen an diesem Zentrum leicht möglich sind (235,236). Um die stereochemischen Konsequenzen einer Michael-Addition an 99 zu ermitteln, wurde zunächst die Reaktion mit Malonester untersucht.

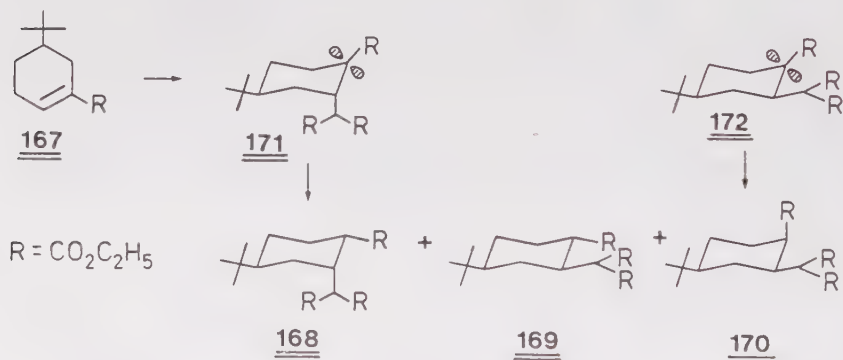


9.1. Pseudo-2-[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 176

1,4-Additionen von Malonester an konformationell flexible Systeme, hauptsächlich Cyclohexen-1-carbonsäureester, ergaben bisher widersprüchliche Resultate und ließen laut Literaturangaben keine Aussage hinsichtlich der Richtung des nukleophilen Angriffs zu (234).

Retro-Michael-Reaktion und erneute 1,4-Addition, potentielle Umlagerungen sowie Epimerisierungen zum thermodynamisch stabilen Stereoisomer erschweren zusätzlich die Vorhersage des stereochemischen Verlaufes derartiger Reaktionen.

Systematische Untersuchungen von R.A. Abramovitch an konformationell rigiden Michael-Akzeptoren führten zu verbindlichen Aussagen über die primäre Angriffsrichtung des Nukleophils (234, 237-239):



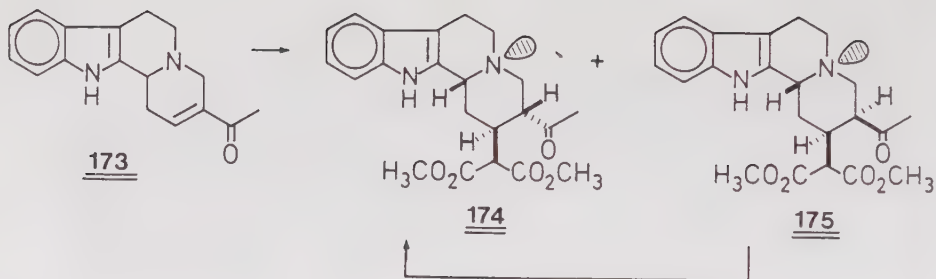
So waren z.B. nach 1,4-Addition von Malonester an 167 sechs Produkte isolierbar, 168 - 170, sowie die korrespondierenden Diester nach Decarbethoxylierung der Malonester-Seitenkette (240). Lösungsmittel und Reaktionstemperatur beeinflussen entscheidend die Produktverteilung:

Reaktion	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Produktverteilung [%]		
				<u>168</u>	<u>169</u>	<u>170</u>
A	Ethanol	25	96	-	33	67
B	Ethanol	80	48	17	72	11
C	Toluol	110	48	1	39	60
D	Diethyl- carbonat	Rückfl.	12	19	64	17

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

1. Unter den Reaktionsbedingungen von A (Natriumethanolat als Base) bildet sich hauptsächlich 170 mit axialer Esterfunktion als Produkt kinetischer Kontrolle. Bei höherer Temperatur (Reaktion B) ist das thermodynamisch stabilere 169 Hauptprodukt, die Gesamtausbeute an 168 - 170 steigt von 45 auf 65%.
2. Der nukleophile Angriff auf das in der Halbsessel-Konformation vorliegende Olefin 167 sollte senkrecht zur Ebene der Doppelbindung erfolgen, wobei die Seite, zu der die tert.-Butyl-Gruppe zeigt, sterisch etwas leichter zugänglich ist, wie Modellbetrachtungen verdeutlichen.
In Ethanol ist das Malonester-Anion stark solvatisiert und damit nur ein relativ schwaches Nukleophil, so daß der zum intermediären Anion führende Übergangszustand eher diesem Anion als dem Edukt ähnelt (Hammond-Postulat). Aufgrund der Energieunterschiede zwischen beiden möglichen Übergangszuständen bildet sich bevorzugt das Anion 172 und nach Protonierung das thermodynamisch weniger stabile Produkt 170.
3. Die Protonierung von 171 bzw. 172 erfolgt von der sterisch am wenigsten gehinderten Seite.
4. Equilibrierungsversuche von 169 und 170 unter den Reaktionsbedingungen von B ergaben jeweils ein Gemisch aus 168, 169 und 170 im Verhältnis 6 : 78 : 16 sowie wenig Edukt 167. Dieser Befund ist nur mit einer Retro-Michael-Reaktion und erneuter 1,4-Addition vereinbar.
5. Eine Umlagerung auf der Stufe der intermediären Carbanionen 171 und 172 (Holden-Lapworth-Mechanismus) wird hier nicht beobachtet.

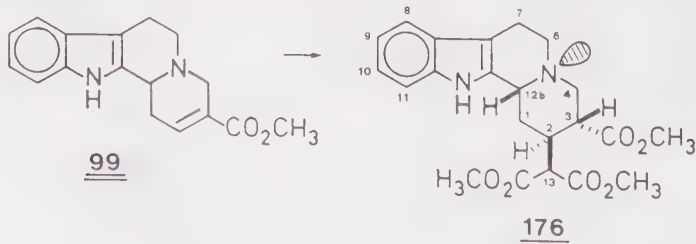
Mit der Erwartung, ähnliche Resultate bei konformationell flexiblen Michael-Akzeptoren zu erzielen, untersuchten E. Winterfeldt et al. die 1,4-Addition von Malonester an das tetracyclische Keton 173 (241):



Unter den Bedingungen der Reaktion A (s.o.) erfolgt Michael-Addition unter Bildung der pseudo- und epiallo-konfigurierten Diester 174 und 175, hier allerdings im Produktverhältnis 80 : 20. Durch Alkoholatbehandlung läßt sich 175 in das diequatorial substituierte Epimere 174 überführen. Bezüglich der relativen Konfigurationen an C-2 und C-3 entspricht 174 dem Triester 169 und 175 der Verbindung 170 mit axialer Estergruppe.

Die von uns untersuchte Addition von Malonester an Verbindung 99 verläuft unter ähnlichen Reaktionsbedingungen anders als erwartet:

Aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert nach ca. vier Tagen mit nahezu quantitativer Ausbeute nur ein Produkt aus, laut spektroskopischer Analyse der pseudo-konfigurierte Triester 176. Ein 170 (bei R.A. Abramovitch) bzw. 175 (bei E. Winterfeldt) entsprechendes Produkt mit axialer Ester-Funktion an C-3 entsteht nicht.



Stereoisomere oder Umlagerungsprodukte werden offensichtlich nicht gebildet. Die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion liefert keinen Hinweis auf irgendwelche Zwischenprodukte.

In siedendem Methanol setzt in Gegenwart von Natriummethanolat nach einiger Zeit Retro-Michael-Reaktion zu 99 ein. Epimerisierung an C-12b und/oder C-3 ist nicht zu beobachten.

Analyse der spektroskopischen Daten von 176:

- Die charakteristischen chemischen Verschiebungen von C-12b und C-7 im ^{13}C -NMR-Spektrum tetra- und pentacyclischer Alkaloide vom Indolochinolizidin-Typ sind bei der Strukturanalyse dieser Verbindungen hilfreich (62,65,124,242):

	Normal (N_T); Allo (A_T)	Pseudo (P_{C_2}); Epiallo (E_{C_2})	Epiallo; Epiallo (E_T) ($E_T \leftrightarrow E_{C_2}$)	<u>176</u>
C-7	21,5±0,5	16,5±0,5	21,5±0,5 16-22	18,3
C-12b	60±1	53,5±0,5	54,5±0,5 54±1	54,1

(δ -Werte in ppm; Lösungsmittel: D_6 -DMSO bzw. CDCl_3)

In der Regel ist das bei tiefstem Feld auftretende Methin-Signal dem C-12b, das bei höchstem Feld liegende Methylen-Signal dem C-7 zuzuordnen.

Aufgrund der charakteristischen Lage des C-1-Signals kann häufig zwischen Normal- und Allo- bzw. Pseudo- und Epiallo (E_{C_2})-Konfigurationen unterschieden werden. Bei konformationell uneinheitlichen Systemen der Allo- und Pseudo-Reihe werden typische Hochfeld- bzw. Tieffeld-Verschiebungen der C-12b- und C-7-Signale beobachtet.

Unter diesen Voraussetzungen ist im vorliegenden Fall nicht zwischen einer Pseudo- oder Epiallo-Konfiguration zu unterscheiden, da keine Vergleichswerte bezüglich C-1 vorliegen.

- Laut ^1H -NMR-Spektroskopie kann jedoch die Epiallo-Konfiguration (E_{C_2}), d.h. eine axiale Methylester-Gruppe an C-3, ausgeschlossen werden.

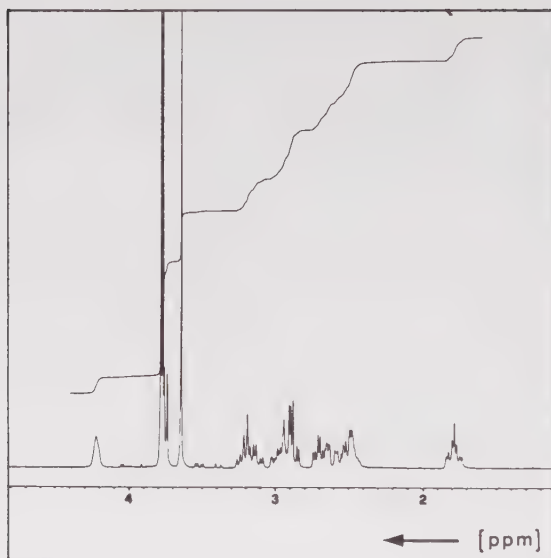


Abb. 9: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 176 (CDCl_3); vergl. Abb. 29 (Spektrenanhang)

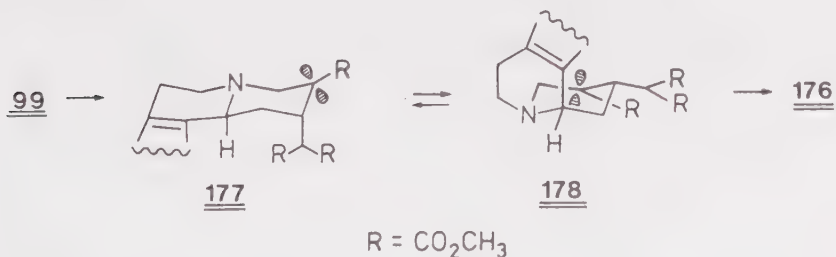
δ [ppm]	Zuordnung
4,22 (1H)	breites Signal des 12b-H; chemische Verschiebung und Signalstruktur sind typisch für cis-verknüpfte Chinolizidine
3,75 (1H)	Dublett des 13-H, $J=5,3$ Hz
2,70 (1H)	axiales 3-H (ddd); $J_{aa}=9$, $J_{ae}=4$ Hz
1,78 (1H)	Multiplett des axialen 1-H

Die chemische Verschiebung des C-7 ($\delta=18,3$ ppm) sowie die Kopplungskonstante des axialen 3-H ($J_{aa}=9$ Hz) deuten darauf hin, daß Verbindung 176 in einem konformationellen Gleichgewicht $P_{C2} \rightleftharpoons P_I$ vorliegt. Da allerdings in der ungünstigen P_I -Konformation beide Ring D-Substituenten trans-diaxial angeordnet wären, ist zu vermuten, daß Ring D nicht die Sesselkonformation einnimmt (124).

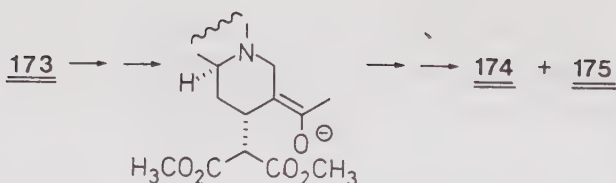
9.1.1. Zur Stereochemie der Michael-Addition

Die bevorzugte oder ausschließliche Bildung der pseudo-konfigurierten 1,4-Additionsprodukte 174 und 176 zeigt, daß das Nukleophil offensichtlich nur von der Seite des 12b-H angreifen kann. Aufgrund der konformationellen Flexibilität der jeweiligen Edukte ist ein nukleophiler Angriff senkrecht zur Ebene der Doppelbindung auf der dem 12b-H abgewandten Seite unwahrscheinlich, da in der C1-, besonders deutlich jedoch in der C2-Konformation, diese Seite durch den voluminösen Carbolin-Rest abgeschirmt ist.

Da bei Raumtemperatur sicherlich die stabilere T-Konformation der Edukte überwiegt, ist anzunehmen, daß intermediär ein Carbanion 177 mit axialer Malonester-Seitenkette durchlaufen wird. Durch Ring D-Sesselinversion, also nur durch eine Konformationsänderung, wird die C/D-cis-Verknüpfung 178 erzeugt; der Malonester-Rest ist demzufolge equatorial orientiert. Anschließende Protonierung an C-3 von der Seite des 12b-H, der hier sterisch am wenigsten gehinderten Seite, führt direkt zum Produkt 176 mit Pseudo-Konfiguration. Offensichtlich ist diese Protonierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt im basischen Reaktionsmedium.



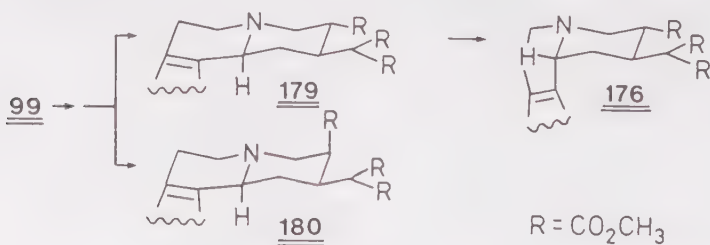
Die von E. Winterfeldt beobachtete zusätzliche Bildung von 175 mit axialer Acetyl-Gruppe an C-3 (Epiallo-Konfiguration) ließe sich folgendermaßen erklären:



Ein 178 entsprechendes intermediäres Carbanion ist via Keto-Enol-Tautomerie auch am sterisch leichter zugänglichen Sauerstoff protonierbar und führt so zwangsläufig zu beiden Produkten.

Alternativ wäre folgender Verlauf der Malonester-Addition an 99 denkbar:

Die Edukte liegen ausschließlich in der C/D-trans-Konformation vor. Angriff von der dem 12b-H gegenüberliegenden Seite, Protonierung an C-3 zu 179 (Normal-Konfiguration) sowie nachfolgende - sehr unwahrscheinliche - Epimerisierung an C-12b würden ebenfalls die Pseudo-Konfiguration 176 erzeugen. Allerdings wäre in diesem Fall aus sterischen Gründen eine Protonierung des intermediären C-3-Anions zum allo-konfigurierten Triester 180 nicht auszuschließen.



Diese mechanistische Alternative ist aus zwei Gründen wenig wahrscheinlich: Eine basekatalysierte Isomerisierung an C-12b erfordert recht drastische Reaktionsbedingungen und führt in

jedem Fall zu einem Gleichgewicht, dessen Lage von der Konfiguration der Edukte abhängt (235,243). Daher sind zusätzlich zu 176 Produkte mit Normal- 179 und Allo-Konfiguration 180 zu erwarten, was jedoch nicht beobachtet wird.

Im protischen Lösungsmittel Methanol ist N_b vermutlich über Wasserstoffbrücken solvatisiert und behindert einen nukleophilen Angriff von dieser Seite, ein Effekt, der die zuerst genannte mechanistische Alternative zusätzlich unterstützt.

Die Winterfeldt'sche Interpretation einer "glatten Isomerisierung an C-12b auf der Stufe des Eduktes" (241) ist abzulehnen:

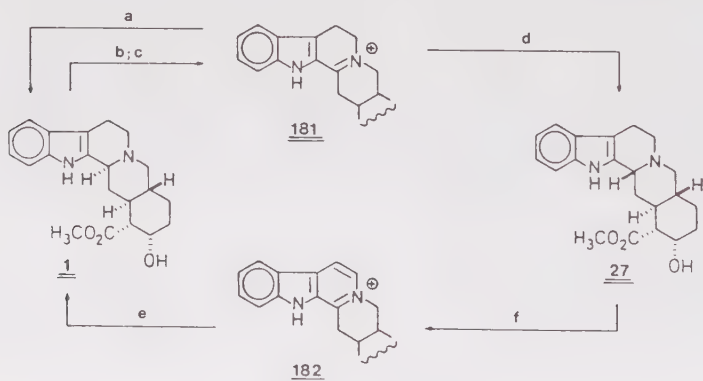
Wenn die Racemate von 173 bzw. 99 eingesetzt werden, was bei den hier diskutierten Reaktionen der Fall ist, sind Konfigurationsumkehr an C-12b und Konformationsänderung infolge N_b -Inversion natürlich equivalent und daher nicht zu unterscheiden.

Die vorliegenden experimentellen Befunde zeigen, daß die Ergebnisse der von R.A. Abramovitch untersuchten Michael-Additionen an konformationell rigide Systeme nicht ohne weiteres auf die flexiblen Indolochinolizidine 99 bzw. 173 übertragbar sind.

9.1.2. Versuche zur Epimerisierung an C-12b; Darstellung der Verbindung 185

Falls die 1,4-Addition konstitutionell ähnlicher Michael-Donatoren ebenfalls in die Reihe cis-verknüpfter Chinolizidine führen sollte, schien es angebracht, nach schonenden Methoden zur Epimerisierung an C-12b zu suchen, um die entsprechenden Tetracyclen mit Normal- bzw. Allo-Konfiguration zugänglich zu machen.

Neben säure- oder basekatalysierten Equilibrierungen, die oft recht hohe Reaktionstemperaturen und lange Reaktionszeiten erfordern, stehen zahlreiche Methoden der C-12b-Epimerisierung zur Verfügung, bei denen Δ^3 -Immonium-Systeme durchlaufen oder aber die Ringe C vollständig oxidiert werden (244-247). Anschließend Reduktion der intermediären Kationen führt in der Regel stereoselektiv zu den Stereoisomeren mit cis- oder trans-Anordnung der Wasserstoffatome an C-12b und C-2:



a: H_2/Pt ; (68,248)

b: $(\text{H}_3\text{C})_3\text{COCl}$; (68)

c: $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$; (248)

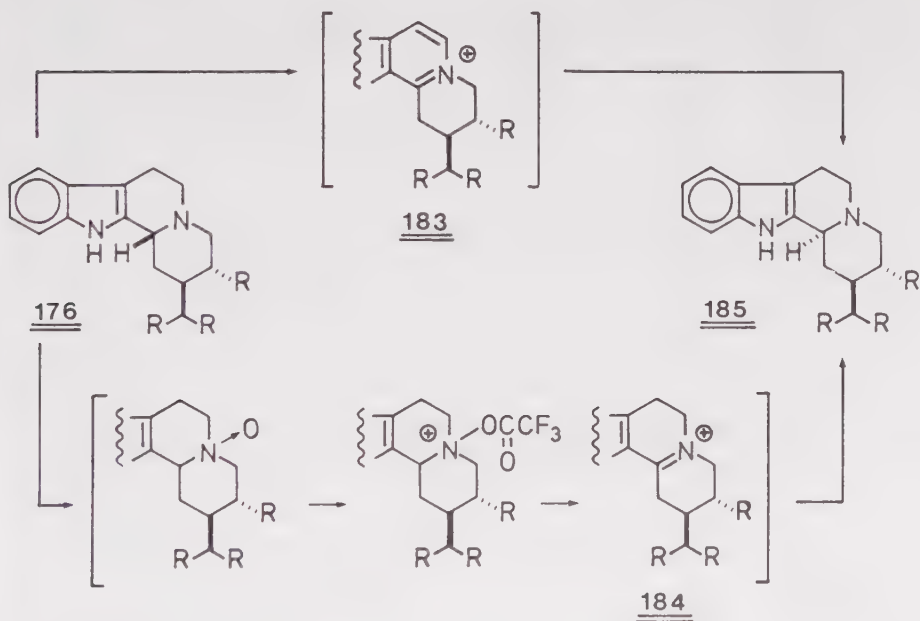
d: Zn/HCl ; (68,248)

e: H_2/PtO_2 ; (11)

f: $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; (11)

Neben den oben aufgeführten Oxidationsmitteln (b,c,f) zur Erzeugung der Kationen vom Typ 181 oder 182 wurden Palladium/Maleinsäure (63,87,150,218,249) sowie die Polonovsky-Potier-Reaktion (250-254) erfolgreich eingesetzt. Die Blei(IV)-acetat-Methode sowie die nach Potier modifizierte Polonovsky-Reaktion beinhalten die mildesten Reaktionsbedingungen und verlaufen laut Literaturangaben mit den höchsten Ausbeuten.

Beide Verfahren wurden von uns zur Umwandlung von 176 in den epimeren Triester 185 eingesetzt, wobei sich die Reduktion der intermediären Kationen 183 bzw. 184 mittels Natriumtetrahydridoborat UV-spektroskopisch verfolgen läßt. Die Ausbeute an 185 liegt bei durchschnittlich 57%, da 185 nur schwer kristallisiert und, verglichen mit dem Edukt 176, relativ zersetzlich ist.



Zum Nachweis der C/D-trans-Konformation von 185 ist die IR-Spektroskopie hier nicht geeignet, da die erwarteten Bohlmann-Banden nur als Schultern angedeutet sind.

Im ¹³C-NMR-Spektrum von 185 sind die Signale der C-12b (Dublett; δ=58,9 ppm) und C-7 (Triplett; δ=21,7 ppm) wiederum leicht zu identifizieren.

Erwartungsgemäß entsprechen die chemischen Verschiebungen sowohl einer Normal- als auch einer Allo-Konfiguration. Mangels brauchbarer Vergleichsdaten hinsichtlich der Lage von C-1 ist auch hier die Unterscheidung zwischen beiden Konfigurationen unmöglich.

Die Zuordnung zur Normal-Reihe folgt wiederum aus der ^1H -NMR-Analyse:

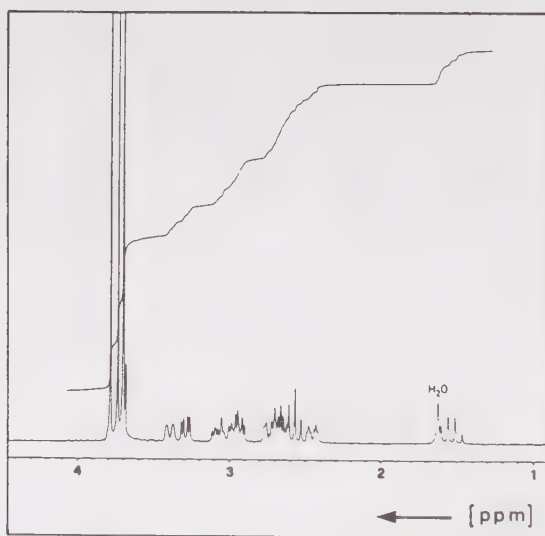


Abb. 10: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 185 (CDCl_3); vergl. Abb. 30 (Spektrenanhang)

δ [ppm]	Zuordnung
um 3,69 (1H)	Dublett des 13-H; teilweise von den Singulets der Methylester-Gruppen überdeckt breites Dublett des axialen 12b-H; $J=11,4$ Hz; chemische Verschiebung und Signalstruktur sind typisch für trans-Chinolizidine
um 3,39 (1H)	

δ [ppm]	Zuordnung
3,29 (1H)	Doppeldublett des equatorialen 4-H; $J=4,1$ und $11,2$ Hz
2,57 (1H)	Doppeldublett des axialen 4-H; $J=11,2$ Hz
2,45 (1H)	equatoriales 1-H (ddd); $J=2,9$; 3,4 und $12,7$ Hz
1,53 (1H)	axiales 1-H (ddd); $J=11,6$ und $12,6$ Hz

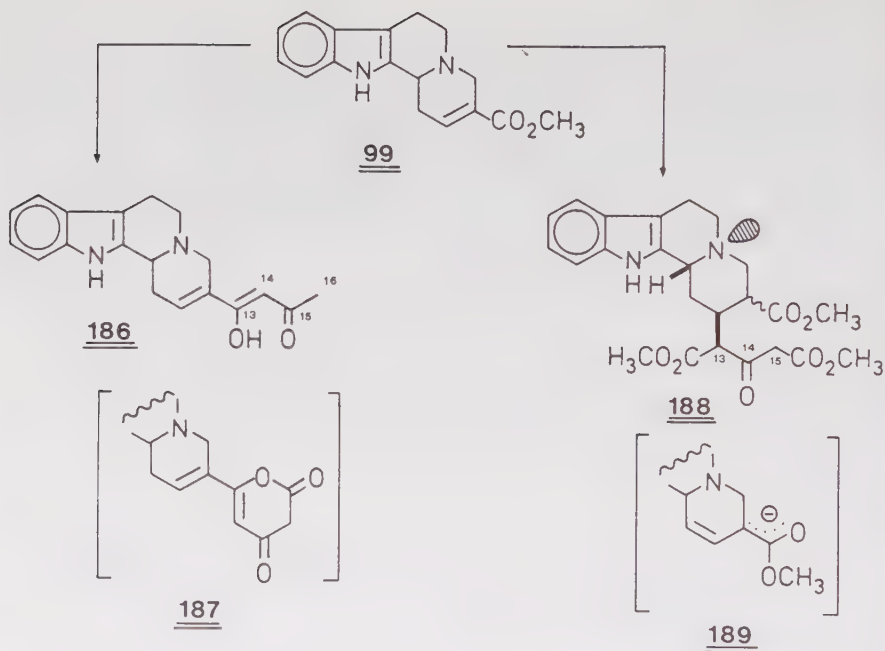
Die für beide Wasserstoffe an C-4 gemessenen Kopplungskonstanten sind nur mit einem axialen 3-H vereinbar. Das Kopplungsmuster des axialen 1-H weist eindeutig auf axiale Wasserstoffe an C-12b sowie C-2 hin.

9.2. Versuche zur 1,4-Addition von Acetessigester und Acetondicarbonsäureester an 99; Darstellung der Verbindungen 186 und 188

Die 1,4-Addition von Acetessigester an α,β -ungesättigte carbo- und acyclische Carbonsäureester gehört zu den klassischen Michael-Additionen. In vielen Fällen schließt sich eine intramolekulare Esterkondensation zu Dihydroresorcin-Derivaten an (255,256).

Im Gegensatz zur problemlosen Reaktion mit Malonester blieben sämtliche Versuche zur säure- oder basekatalysierten Michael-Addition (257) von Acetessigester an 99 bzw. 106 ohne Erfolg. Trotz systematischer Variation von Lösungsmittel, Katalysator sowie Reaktionstemperatur isolierte man, falls keine oxidative Zersetzung eintrat, nur das Edukt.

Nachdem das aus Acetondicarbonsäureester erzeugbare Monoanion ebenfalls nicht addierte, wurden die entsprechenden Dianionen (258-260) beider β -Ketoester eingesetzt.



99 reagiert mit Acetessigsäuremethylester-Dianion in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur glatt unter 1,2-Addition zu 186. Trotz schonender Aufarbeitung konnte mit einer Ausbeute von 47% nur das Acetylaceton-Derivat isoliert werden. Ob die unerwartete Abspaltung der Ester-Funktion etwa durch intermediäre Cyclisierung zu 187 eingeleitet wird, ließ sich nicht ermitteln.

Das ^1H -NMR-Spektrum (CD_2Cl_2) von 186 (Abb. 31, Spektrenanhang) zeigt die Signale der Keto- und Enolform. Aus der relativen Intensität dieser Signale wird abgeleitet, daß bei Raumtemperatur die Enolform überwiegt. Die Integration liefert ein Verhältnis von ca. 75 : 25. Aufgrund der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung ist das Proton der enolischen OH-Gruppe stark entschirmt (261) und erscheint bei $\delta=15,6$ ppm.

Überschüssiges Acetondicarbonsäuredimethylester-Dianion reagiert mit 99 erst dann, wenn ein Monoanion/Dianion-Verhältnis von ca. 1 : 1 vorliegt. Möglicherweise erfolgt durch das Dianion intermediär Deprotonierung zu 189 und damit Blockierung der 2-Position gegenüber einem nukleophilen Angriff.

Nach einer Reaktionszeit von ca. 14 Stunden ist 99 dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Mit einer Ausbeute von durchschnittlich 62% läßt sich ein kristallines Diastereomergemisch 188 isolieren, das weder chromatographisch noch durch fraktionierte Kristallisation auftrennbar ist.

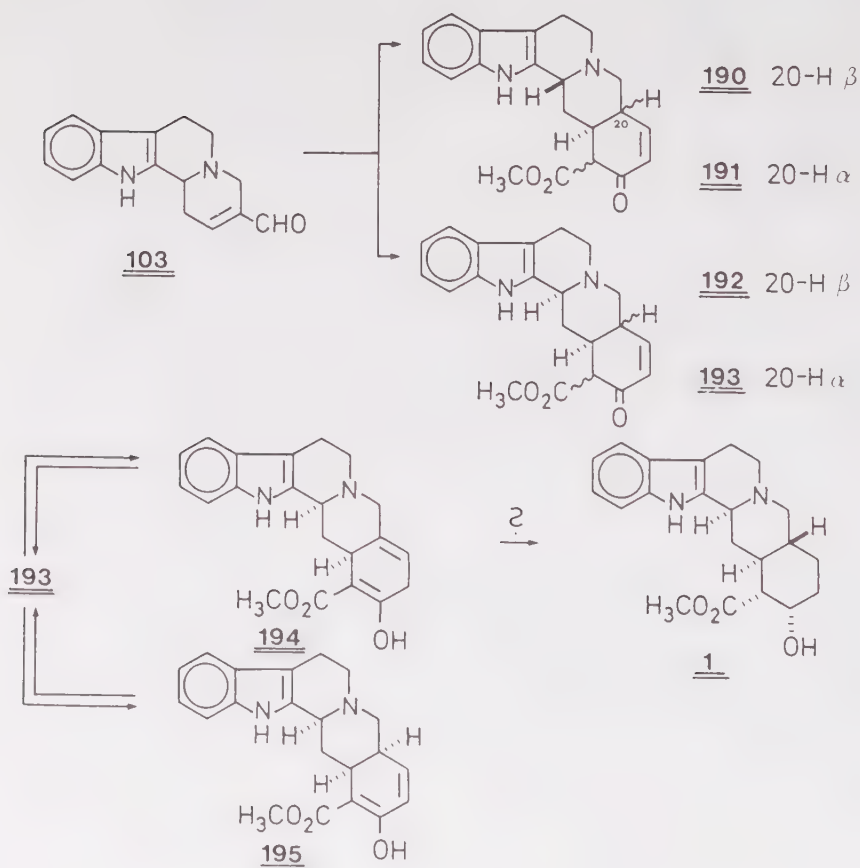
Das ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 32, Spektrenanhang) ist nicht vollständig interpretierbar. Eine Analyse des Spektrums wird durch das gleichzeitige Vorliegen von Keto- und Enolformen zusätzlich erschwert.

Sicher ist, daß eine Michael-Addition stattgefunden hat; die Ringe C und D sind cis-verknüpft (breites Signal des 12b-H bei $\delta=4,25$ ppm; CDCl_3), Bohlmann-Banden im IR-Spektrum fehlen. Daher kann ein der Malonester-Addition analoger Reaktionsverlauf angenommen werden, wobei die Diester-Seitenkette im Produktgemisch ebenfalls equatorial orientiert sein sollte. Konkurrierende 1,2-Addition ist hier nicht beobachtbar. Eine Dieckmann-Cyclisierung zum gewünschten Pentacyclus ließ sich nicht erzwingen, da bei allen Versuchen rasch Retro-Michael-Addition einsetzte.

Versuche zur Reaktion weiterer potentieller Michael-Addenden, insbesondere Acetoacetonitril (Cyanaceton) (262, 263), (Phenylthio)-essigsäureester (264), Phenylsulfinylaceton-Dianion (265) sowie Acetondimethylhydrazon-Lithiumcuprat (266) scheiterten ebenfalls.

10. Anellierungsversuche mit 3-Formyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo [2,3-a]-chinolizin 103

Da die ungesättigten Ester 99 bzw. 106 zum Aufbau des Ringes E offenbar ungeeignet sind, erschien es sinnvoll, nach Reaktionsbedingungen zu suchen, die die Michael-Addition von Acetessigester oder eines Aceton-Equivalentes an den Aldehyd 103 ermöglichen und nachfolgende Aldolkondensation zum Pentacyclus zulassen.



Falls der sterische Verlauf der 1,4-Addition von Acetessig-ester an 103 dem der Malonester-Addition an 99 entspricht, könnten pseudo- 190 oder epiallo-konfigurierte Enonester 191 resultieren, die durch C-3-Epimerisierung vermutlich leicht in 192 (Normal-Reihe) bzw. 193 (Allo-Reihe) überführbar sind. Außerdem konnte man erwarten, durch Epimerisierung an C-16 (62) die Estergruppen der nicht enolisierbaren Stereoisomeren in der jeweils stabileren pseudoequatorialen Position zu fixieren.

In Analogie zum Normal-Yohimbinon 59 (184) ist eine Enolisierung von 192, vermutlich auch von 190, aufgrund des bekannten "peri-Effektes" (24,82) wenig wahrscheinlich. In Übereinstimmung mit Epiallo-trans-Yohimbinon (62) dürfte 191 ebenfalls keinerlei Enolisierungstendenz zeigen, während bei 193, analog zum Allo-Yohimbinon 49 (49,62), das Gleichgewicht auf der Seite des bekannten Enols 194 (267) bzw. auf der Seite von 195 liegen sollte.

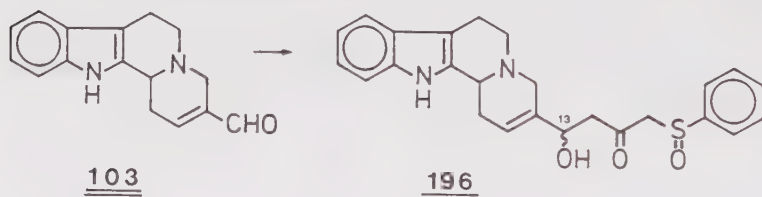
Die Möglichkeit einer basekatalysierten Umwandlung von 195 in 194 ist bereits von F.E. Ziegler diskutiert worden (132). Sind nach der Reduktion der C-17-Ketogruppen in 190/191 und 192 a priori Epimerengemische zu erwarten (268), könnte 194 durch katalytische Hydrierung, möglicherweise stereoselektiv, direkt in Yohimbin 1 überführt werden.

10.1. Reaktion von 103 mit Phenylsulfinylaceton; Darstellung der Verbindung 196

Sämtliche Versuche zur 1,4-Addition der Monoanionen von (Phenylthio)-essigsäuremethylester (264), Methyl-phenylthiomethylketon (264) sowie Phenylsulfinylaceton (265,269) an den ungesättigten Aldehyd 103 blieben erfolglos. Entweder reagiert 103 überhaupt nicht, oder es entstehen komplexe Produktgemische, deren Analyse aufgrund ihrer Zersetzlichkeit unmöglich ist.

Obgleich Michael-Additionen von β -Ketosulfoxid-Dianionen bekannt sind (265), reagiert der Aldehyd mit Phenylsulfinyl-aceton-Dianion ausschließlich unter 1,2-Addition zu 196, das wegen leichter Retro-Aldoladdition nur mit mäßiger Ausbeute isolierbar ist.

Auch nach Absenken der Reaktionstemperatur auf -40 bis -80°C und Zusatz von Kupfer(I)-iodid (265) ließ sich neben 196 kein anderes Produkt gewinnen.

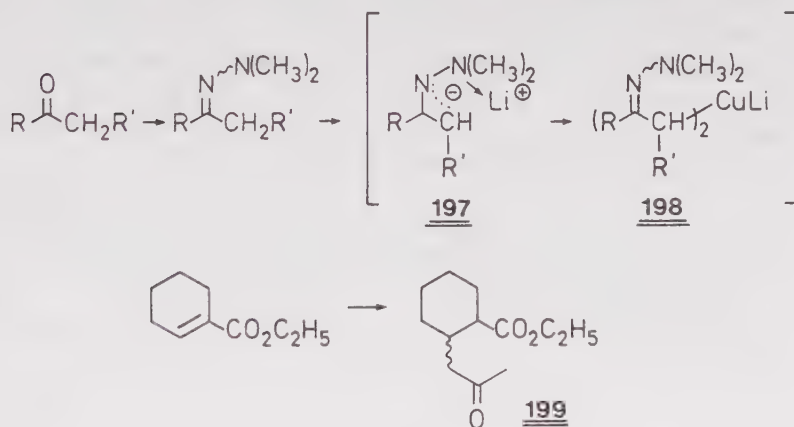


Die Ringe C und D sind laut $^1\text{H-NMR}$ - (Abb. 33, Spektrenanhang) und IR-Spektrum (Bohlmann-Banden bei 2760 und 2815 cm^{-1}) erwartungsgemäß trans verknüpft.

10.2. Reaktion von 103 mit dem Lithiumcuprat des Acetondimethylhydrazons; Darstellung der Verbindungen 200 und 201

Der Einsatz von Lithium-diorganocupraten(I), sog. Gilman-Reagenzien, ist oft die Methode der Wahl, um Alkyl- oder Aryl-Gruppen mit hoher Ausbeute sowie regioselektiv (1,4-Addition) an cyclische oder acyclische Enone zu addieren (270, 271). Ungesättigte Ester oder Aldehyde als Akzeptoren sind in der Regel weniger gut geeignet (270). In neueren Arbeiten wird jedoch demonstriert, daß eine 1,4-Addition auch dort möglich ist (272-274).

E.J. Corey et al. konnten zeigen, daß N,N-Dimethylhydrazone zahlreicher Ketone regiospezifisch unter Bildung von 197 metalliert werden (275,276). In Gegenwart von Kupfer(I)-iodid bilden sich daraus die Lithium-diorganocuprate(I) 198, die als Enolatequivalente mit α,β -ungesättigten Carbonyl-Systemen regioselektiv unter 1,4-Addition reagieren (266,277).



So wird z.B. aus 198 ($R=CH_3$, $R'=H$) und 1-Cyclohexen-1-carbonsäureethylester nach oxidativer Hydrolyse der Ketoester 199 mit hoher Ausbeute erhalten (278).

Um zu testen, ob Michael-Addition auch beim Aldehyd 103 möglich ist, wurde eine Lösung des Cuprates 198 ($R=CH_3$, $R'=H$) in Tetrahydrofuran hergestellt und bei tiefer Temperatur (-70 bis $-110^\circ C$) mit 103 zur Reaktion gebracht. Zur Bereitung der Cuprat-Lösung mußte die Originalvorschrift (266,276) in einigen Punkten modifiziert werden:

1. Zur Darstellung des Acetondimethylhydrazons ist mindestens 12 Stunden unter Rückfluß zu erhitzen; Protonenkatalyse (Eisessig) ist unbedingt erforderlich (279).

Die angegebene hohe Produktausbeute konnte in keinem Fall erreicht werden.

2. Es muß hochreines Kupfer(I)-iodid (280,281) eingesetzt werden, das sich im Gemisch Tetrahydrofuran/Diisopropylsulfid nur dann vollständig auflöst, wenn der Thioether-Anteil größer ist als angegeben.

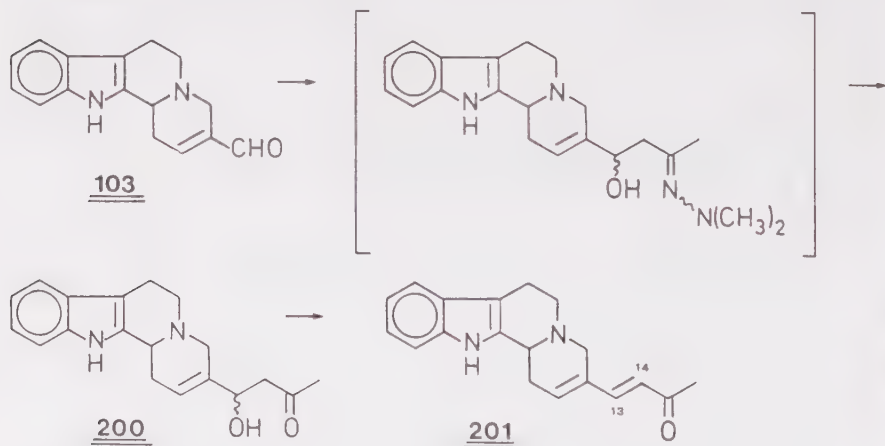
In zwei Stunden bei -70°C bzw. sechs Stunden bei -100°C setzt sich der Aldehyd 103 unter Bildung eines Reaktionsproduktes (DC-Kontrolle) vollständig um.

Unterhalb von -110°C ist die Reaktion deutlich langsamer.

Nach wässrigem Aufarbeiten wird ein einheitliches Reaktionsprodukt isoliert, das aufgrund erheblicher Oxidationsempfindlichkeit rasch weiterzuverarbeiten ist.

Da im vorliegenden Fall eine saure oder oxidative Hydrolyse (266,276) des gebildeten Hydrazons weniger geeignet schien, wurde das ölige Produkt einer Kupferionen-katalysierten Hydrolyse (282) unterworfen.

Mit einer Gesamtausbeute von 49% erhält man nur das Hydroxyketon 200 als Produkt einer 1,2-Addition.



200 läßt sich in Gegenwart von Natriummethanolat/Methanol oder p-Toluolsulfonsäure/Toluol annähernd quantitativ zum E-konfigurierten Dienon 201 dehydrieren. Eine Retro-Aldol-Reaktion setzt hierbei nicht ein.

Die Ringe C und D der Tetracyclen 200 und 201 sind trans verknüpft:

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Abb. 34, 35; Spektrenanhang) erscheint das 12b-H jeweils als breites Dublett bei $\delta < 3,8$ ppm; in den IR-Spektren sind die charakteristischen Bohlmann-Banden deutlich erkennbar.

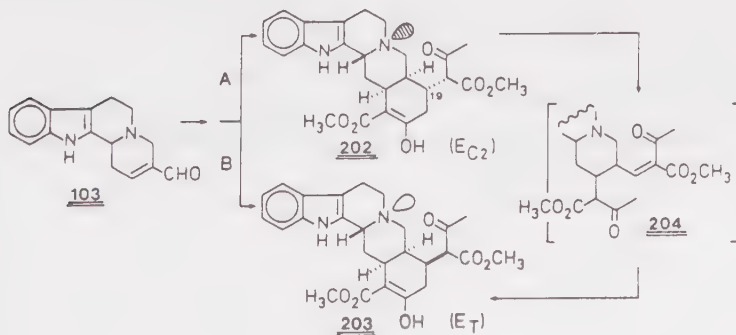
Das Vorliegen der E-konfigurierten exocyclischen Doppelbindung in 201 folgt aus dem Betrag der Kopplungskonstanten ($J=16,3$ Hz) des angenäherten AX-Spinsystems ($\Delta\nu=316$ Hz).

10.3. Zur Reaktion von 103 mit Acetessigsäuremethylester

10.3.1. 16 α -Methoxycarbonyl-17 α -hydroxy-17 β ,19 β (3-methoxycarbonyl-2-hydroxyprop-2-eno)-pseudo-Yohimban 205; 16 α -Methoxycarbonyl-17 β -hydroxy-17 α ,19 α (3-methoxycarbonyl-2-hydroxyprop-2-eno)-3-epiallo-Yohimban 206

F.E. Ziegler et al. berichteten vor einiger Zeit über Versuche zur basekatalysierten Michael-Addition von Acetessigsäuremethylester an den Aldehyd 103 (132):

Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen (Natriummethanolat, Methanol, 3 Stunden Rückfluß) war das gewünschte pentacyclische Kondensationsprodukt mit der Konstitution der Verbindungen 190 - 195 nicht faßbar, sondern addierte offenbar weiteren β -Ketoester (Analyse des hochaufgelösten Massenspektrums).



Mit mäßiger Ausbeute isolierten die Autoren zwei isomere Produkte, denen sie die Strukturen 202 und 203 zuschrieben. Beide Pentacyclen wurden außerdem der Epiallo-Reihe zugeordnet.

Die Stereoisomeren sollten sich in der Konfiguration an C-19 unterscheiden sowie in unterschiedlichen Konformationen bezüglich der C/D-Ringverknüpfung vorliegen. Folglich wäre die Seitenkette an C-19 jeweils pseudoequatorial orientiert. Bei längeren Reaktionszeiten konnte das vermeintliche Produkt 202 an C-19 zum thermodynamisch stabileren Stereoisomer 203 epimerisiert werden. Dabei sollte die ringoffene Form 204 durchlaufen werden.

Angaben nach Lit. (132):

Reaktion	<u>103</u> : β -Ketoester : NaOCH_3 (molares Verhältnis)			Ausbeute isolierter Produkte [%]	Fp. [°C]
A	1	3	1,25	<u>202</u> ; 15,2	211-214
B	1	1	3	<u>203</u> ; 12,5	280-290

Die den Produkten 202 und 203 zugewiesenen Konfigurationen und Konformationen folgen nur aus IR-Daten sowie Analogiebetrachtungen zu Winterfeldt'schen Arbeiten (241); ^1H -NMR- sowie ^{13}C -NMR-Angaben fehlen.

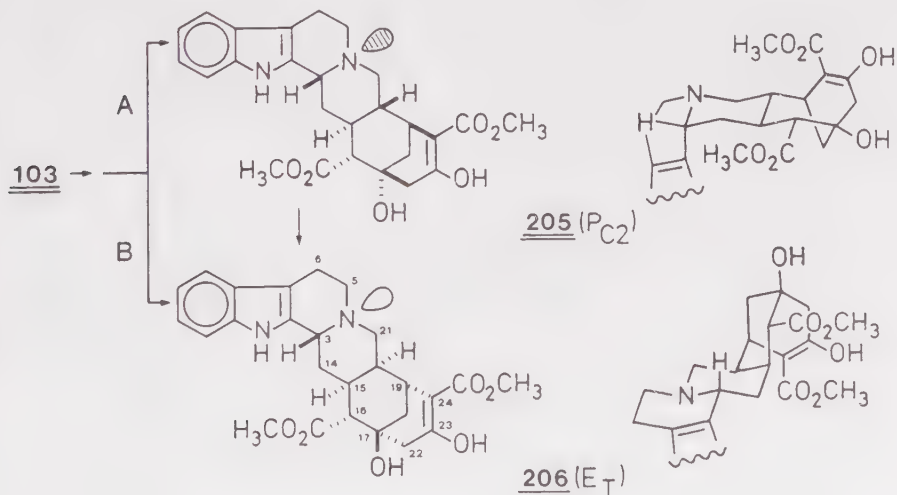
Anhand der in Lit. (132) veröffentlichten experimentellen Befunde ist allerdings eine Allo-Konfiguration ($\text{A}_{\text{C}_2} \rightleftharpoons \text{A}_{\text{T}}$) für 202 und 203 nicht ohne weiteres auszuschließen, zumal Epiallo-Yohimbine mit E_{T} -Konformation in der Regel keine Enolisierungstendenz aufweisen (62).

Es erschien daher angebracht, die Originalvorschrift nachzuarbeiten und außerdem Reaktionsbedingungen zu ermitteln, die die postulierte Zweitaddition des Michael-Addenden verhindern.

Wir fanden, daß unter den Bedingungen der Reaktionen A und B (s.o.) 103 zu einem komplexen Produktgemisch reagiert, das jeweils zwei enolisierbare Verbindungen enthält (positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion), die leicht von allen übrigen abtrennbar sind. Bei Reaktion A überwiegt die polarere Komponente, bei Reaktion B deutlich das weniger polare Produkt. Die Qualität des Eduktes 103 hat auf die Produktverteilung keinen Einfluß.

Zwar sind die in Lit. (132) angegebenen spektroskopischen Daten (IR, UV, MS) mit denen der von uns erhaltenen beiden Produkte vergleichbar, erstaunlicherweise fehlt jedoch das typische Methylketon-Signal in den ^1H -NMR-Spektren (Abb. 11, 12 und 36-38, Spektrenanhang).

Die Schmelzpunkte der isolierten Verbindungen weichen deutlich von den Literaturangaben ab (s.u.). Da auch die Massenspektren keinen eindeutigen Hinweis auf eine Abspaltung der Seitenkette an C-19 liefern, sind Zweifel an den Strukturen von 202 und 203 berechtigt.



Die Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren beider neuen Produkte führt zu folgendem Ergebnis:

Nach einer zweiten Michael-Addition von Acetessigsäuremethylester, vermutlich an ein pentacyclisches Enon vom Typ 190 - 193, erfolgt ein zusätzlicher Ringschluß durch Angriff des Methylketons an die C-17-Carbonylfunktion, wobei eine für Yohimbin-Typ-Alkaloide bislang unbekannte bicyclische Ring E-Struktur aufgebaut wird.

Der polareren Verbindung muß die Pseudo-Konfiguration 205 mit P_{C_2} -Konformation, dem thermodynamisch stabileren Produkt die Epiallo-Konfiguration 206 mit E_{T} -Konformation zugewiesen werden.

Reaktion	Ausbeuten von uns isolierter Produkte	Fp. [°C]
A	<u>205</u> : 14% ; <u>206</u> : 6%	<u>205</u> : 201
B	<u>205</u> : 3,8% ; <u>206</u> : 16%	<u>206</u> : 248-249

Ersetzt man Natriummethanolat durch Benzyltrimethylammoniumhydroxid (Triton B), so wird 206 mit einer Ausbeute von 31% isoliert. Der Anteil der nicht identifizierten Neben- bzw. Zersetzungsprodukte ist dann deutlich geringer. Nach einer Reaktionszeit von vier Stunden ist 205 dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar.

Verbindung 206:

Die im IR-Spektrum von 206 gut erkennbaren Bohlmann-Banden weisen auf trans verknüpfte Ringe C und D hin. Die chemischen Verschiebungen der Signale für C-3 (55,0 ppm) und C-6 (21,95 ppm) im ^{13}C -NMR-Spektrum sind ausschließlich mit einer Epiallo-Konfiguration und E_{T} -Konformation vereinbar (62,124). Die Signale für C-17 (tertiärer Alkohol) und C-23 (β -Ketoester in der Enolform) liegen bei 70,29 bzw. 100,83 ppm. 206 ist vollständig enolisiert, was durch die ^1H -NMR-Spektren zusätzlich bestätigt wird.

Das ^1H -NMR-Spektrum in Dimethylsulfoxid (Abb. 36, Spektrenanhang) - wegen schlechter Löslichkeit scheidet Trichlormethan aus - ist bis auf wenige Signale nicht interpretierbar:

δ [ppm]	Zuordnung
12,09 (1H)	Singulett der enolischen OH-Funktion an C-23
5,13 (1H)	Singulett der OH-Funktion an C-17
3,33 (1H)	breites Dublett des 3-H (C/D-trans)
3,20 und 2,18 (2H)	AX-System beider 22-H mit $J=19,3$ Hz

Wiederum bewährt sich Pyridin als Lösungsmittel:

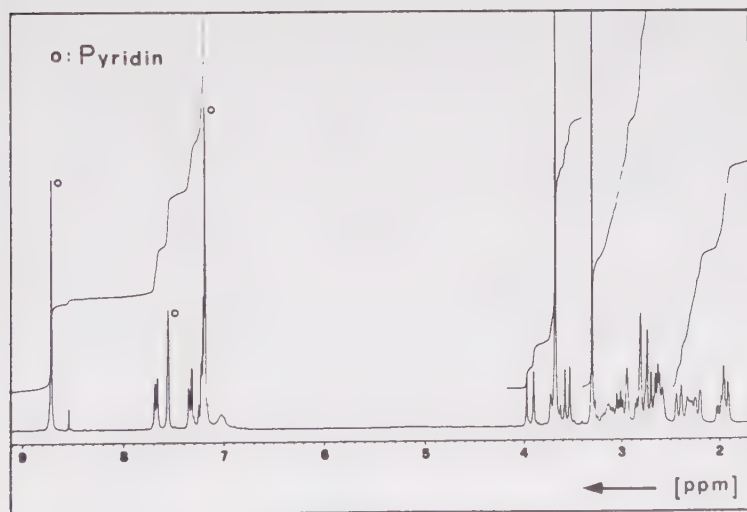


Abb. 11: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 206 (D_5 -Pyridin)

δ [ppm]	Zuordnung
3,93 (1H)	Dublett eines 22-H, $J = 19,2$ Hz; Tieffeld-Teil eines AX-Systems. Der Hochfeld-Teil wird von anderen Aliphaten-Multipletts überlagert.
3,7 (1H)	breites Dublett des axialen 3-H
3,54 (1H)	Dublett des axialen 16-H, $J = 13,1$ Hz. Die Estergruppe ist demzufolge equatorial orientiert.
2,40 (1H)	breites Dublett des equatorialen 14-H, $J = 13,5$ Hz
1,96 (1H)	axiales 14-H, teilweise überdeckt

Die OH-Gruppe an C-17 ist hier nicht zweifelsfrei identifizierbar. Wegen der cisoiden Lage der Estergruppe an C-16 und der Brücke zwischen C-17 und C-19 wird dem 22-H in der endo-Position das Tieffeld-AX-Dublett bei 3,93 ppm zugeordnet. Wie für 203 angegeben, nimmt auch 206 die stabile Epiallo-Konfiguration (E_T) ein, wobei jedoch die Konfiguration an C-19 gegenüber 203 umzukehren ist, da Ring E sonst in der ungünstigen Wannenkonformation vorläge.

Verbindung 205:

205 ist erheblich labiler als 206 und zersetzt sich in nicht unerheblichem Umfang bereits unter den Bedingungen der NMR-Spektroskopie.

Fehlende Bohlmann-Banden im IR-Spektrum sowie typische chemische Verschiebung des 3-H im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 12 und 38, Spektrenanhang) sind für eis verknüpfte Indolochinolizidine indikativ.

Die ^{13}C -NMR-Signale der C-3 (53,71 ppm) und C-6 (16,85 ppm) sind sowohl mit einer Epiallo (E_{C2})- als auch mit einer Pseudo-Konfiguration (P_{C2}) vereinbar. Bei E_{C2} sollte das C-14-Signal jedoch deutlich bei $\delta < 30$ ppm liegen, was jedoch nicht der Fall ist. C-17 und C-23 sind auch hier eindeutig zu identifizieren.

Aufgrund der ^1H -NMR-Analyse scheidet die alternative Epi-
allo-Konfiguration (E_{C2}) für 205 entgültig aus:

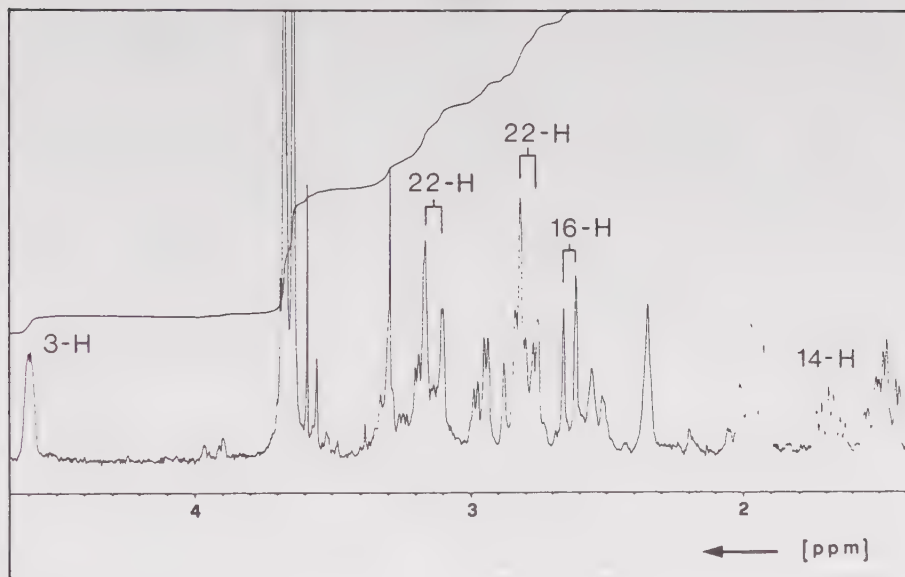


Abb. 12: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz)
von 205 (D_5 -Pyridin)

δ [ppm]	Zuordnung
4,60 (1H)	wenig strukturiertes Multipllett des equatorialen 3-H
3,30 (1H)	Singulett der OH-Funktion an C-17
3,13 und 2,79 (2H)	zwei Dubletts (AK-Spinsystem) beider 22-H, $J=17,4$ Hz
2,84 (1H)	Doppeldublett des axialen 21-H, $J=10$ und 11 Hz
2,64 (1H)	Dublett des axialen 16-H, $J=12,6$ Hz. Die Estergruppe an C-16 und das 15-H sind cisständig
1,68 (1H)	Doppeltriplett des axialen 14-H, $J=5,1$ und 12 Hz

Das Kopplungsmuster des axialen 21-H ist nur mit einem axialen 20-H vereinbar, wodurch die D/E-trans-Verknüpfung verifiziert wird. Aus der Signalstruktur bzw. den gemessenen Kopplungskonstanten des axialen 14-H läßt sich unmittelbar ableiten, daß das 3-H equatorial orientiert sein muß. Die Lage der Acetessigester-Brücke geht aus dem ^1H -NMR-Spektrum nicht hervor. Da jedoch die beiden 22-H weitaus weniger separiert sind als bei 206, ist anzunehmen, daß die Brücke bezüglich der Estergruppe an C-16 trans orientiert ist. Ring E liegt dann zwar als Wanne vor, was aber den Vorteil hat, daß eine beengende Käfigstruktur durch cisoide Lage der Brücke und des Carbolinrestes vermieden wird. Somit sollte die Konfiguration an C-19 gegenüber der für 202 angegebenen ebenfalls umgekehrt werden.

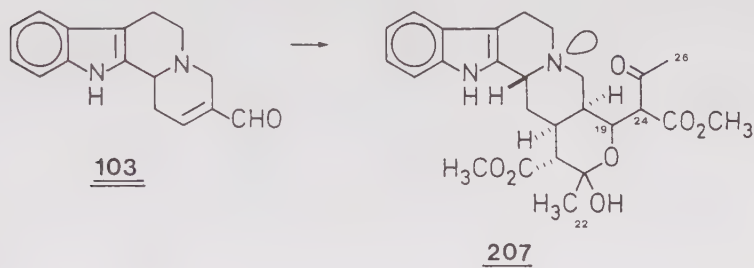
In Methanol in Gegenwart von Natriummethanolat (18 Stunden Rückfluß) gelingt die glatte Umwandlung von 205 in 206, das mit einer Ausbeute von annähernd 70% isolierbar ist. Die Epimerisierung an C-20 erfolgt vermutlich auf der tetra-cyclischen Stufe 204.

Alle Versuche, in Gegenwart katalytischer Mengen Base den Ringschluß zum Pentacyclus zu verhindern, das Produkt also auf der Stufe der Michael-Addition abzufangen und säurekatalysiert zu cyclisieren, mißlingen ebenso wie Versuche zur Michael-Addition unter Phasentransfer-Katalyse (283, 284).

10.3.2. 198-(3-Oxobutansäuremethylester-2-yl)-17-hydroxy-17-methyl-18-oxa-3-epiallo-Yohimban 207

Wird die Reaktion zwischen Acetessigsäuremethylester und dem Aldehyd 103 nicht in Methanol sondern im aprotischen Lösungsmittel (Dimethylformamid, Kalium-tert.-butylat) bei Raumtemperatur durchgeführt, so resultiert unerwartet ein pentacyclisches Heteroyohimban-System 207 mit Halbacetal-Konstitution im Ring E.

Offensichtlich addiert nach der Michael-Reaktion ein zweites Molekül des β -Ketoesters an den noch intakten Aldehyd, wobei das Aldoladdukt durch Cyclisierung zum 18-Oxa-Yohimban abgefangen wird.



Der recht labile Pentacyclus läßt sich nach etwa zweistündiger Reaktionszeit mit einer Ausbeute von ca. 59% isolieren. Dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktion ist unerläßlich, da bei längeren Reaktionszeiten zahlreiche Folgeprodukte auftreten, die nicht unzersetzt isolierbar sind.

Im Massenspektrum von 207 ist im Gegensatz zu 205 und 206 das nach Abspaltung der Seitenkette entstehende Fragment deutlich erkennbar.

Intensive Bohlmann-Banden im IR-Spektrum belegen die trans-Verknüpfung der Ringe C und D.

Darüberhinaus zeigen die ^{13}C -NMR-Signale der C-3 und C-6 ($\delta=54,3$ und $22,0$ ppm) die Epiallo-Konfiguration mit E_T -Konformation an, was nach Analyse des ^1H -NMR-Spektrums (Abb. 13 und 39, Spektrenanhang) bestätigt wird:

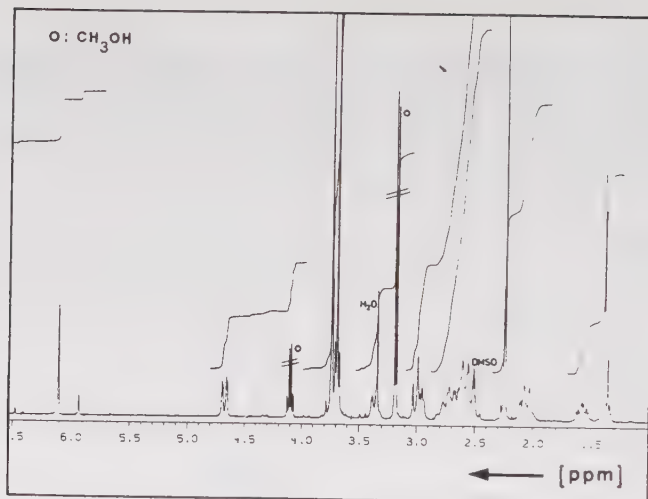


Abb. 13: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von 207 (D_6 -DMSO)

δ [ppm]	Zuordnung
6,1 und 5,93 (zus. 1H)	je ein breites Singulett der OH-Gruppe an C-17 (Verhältnis 5,7 : 1)
4,68 (1H)	Doppeldublett des 19-H, $J=2,3$ und 11,3 Hz
3,69 (1H)	Dublett des 24-H, $J=11,3$ Hz
3,37 (1H)	breites Dublett des axialen 3-H, teilweise überdeckt
3,05 (1H)	Dublett des axialen 16-H, $J=12,5$ Hz
2,25 und 1,39 (zus. 6H)	Dreiprotonen-Singuletts der Methylketon-Gruppe sowie der C-22-Methylgruppe
2,05 (1H)	breites Dublett des equatorialen 14-H, $J=12$ Hz
1,57 (1H)	Doppeltriplett des axialen 14-H, $J=4; 12$ und 13 Hz

Signalverdoppelung um 6 und 1,4 ppm zeigt Stereoisomere an, wobei anzunehmen ist, daß die OH-Gruppe an C-17 vornehmlich axial orientiert ist.

Die chemische Verschiebung des 19-H ist typisch für Heteroyohimbane vom Ajmalicin-Typ 11 (52,285). Die Lage der Seitenkette an C-19 kann nicht zweifelsfrei geklärt werden.

Die große Kopplung ($J_{19,24}=11,3$ Hz) zeigt jedoch, daß die freie Drehbarkeit um die 19-24-Bindung eingeschränkt ist, ein Effekt, der auch in der thermodynamisch günstigeren equatorialen Lage durch das 21-H_e bedingt sein kann.

Die Carbonester-Funktion an C-16 liegt wieder in equatorialer Position vor.

Bei allen Yohimban- und Heteroyohimban-Typ-Alkaloiden liegt das Signal des axialen 14-H bei höherem Feld als das des equatorialen Wasserstoffatoms. Aus dem vorliegenden Kopplungsmuster für das 14-H_a kann eindeutig auf die Epiallo-Konfiguration geschlossen werden, sofern die Ringe C und D trans verknüpft sind, was hier der Fall ist.

Die alternative Struktur mit Wannenkonformation für Ring D scheidet damit aus.

Obwohl beide 21-H in den Aliphaten-Multipletts zwischen 2,5 und 2,8 ppm verschwinden, erscheint hier nur nach Analyse des Signals des axialen 14-H eine verbindliche Aussage hinsichtlich der relativen Konfigurationen an C-3, C-15 und C-20 möglich, wenn die C/D-Ringverknüpfung bekannt ist.

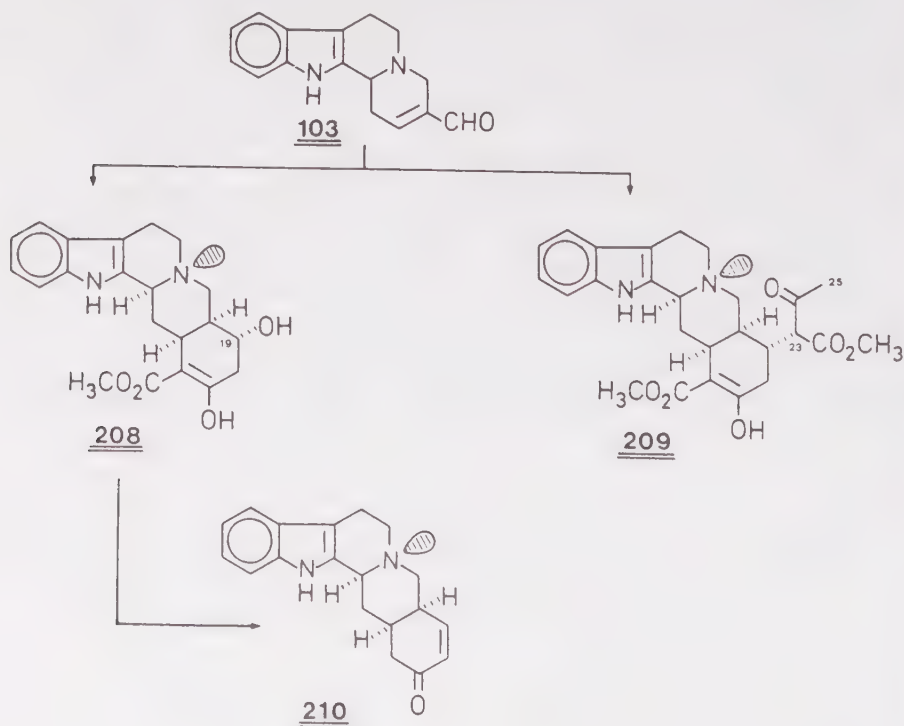
Im Zusammenhang mit wenigen ¹³C-NMR-Daten läßt sich dann jedes tetra- oder pentacyclische Indolochinolizidin zweifelsfrei einer der vier möglichen Konfigurationen zuordnen.

10.3.3. 16-Methoxycarbonyl-17,19 α -dihydroxy-allo-Yohimb-16-en 208;

16-Methoxycarbonyl-17-hydroxy-19 α -(3-Oxobutansäure-methylester-2-yl)-allo-Yohimb-16-en 209;

17-Oxo-allo-Yohimb-18-en 210

Eine Reaktion zwischen dem Aldehyd 103 und dem mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran erzeugbaren Acetessigsäuremethylester-Monoanion setzt erst dann ein, wenn ein weiteres Äquivalent des β -Ketoesters bei 60°C in das Reaktionsgemisch eingetropft wird. Nach etwa drei Stunden Rückfluß ist das Ausgangsmaterial vollständig umgesetzt, wobei neben zahlreichen polaren Produkten wenigstens zwei enolisierbare Verbindungen (positive Eisen(III)-chlorid-Reaktion) auftreten, die leicht mittels Extraktion bzw. Säulenchromatographie von allen übrigen Produkten abtrennbar sind.



Der eingesetzte Michael-Akzeptor 103 ist durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester zu reinigen, da bereits Spuren von Dimethylsulfoxid (s. Kap. 6.3.) die Reaktion verhindern.

Hauptprodukt ist das zu ca. 80% enolisierte 19-Hydroxy-allo-Yohimbinon 208. Die erreichbaren Ausbeuten liegen bisher bei maximal 32%.

Hier ist es erstmals gelungen, die unerwünschte Zweitaddition des Acetessigesters zu verhindern, da die Reaktion größtenteils auf der Stufe der reversiblen Aldoladdition stehenbleibt. Das zweite Äquivalent des β -Ketoesters dient offenbar dazu, das nach der Michael-Addition resultierende intermediäre Anion zu protonieren und damit die Cyclisierung einzuleiten.

Die im IR-Spektrum von 208 angedeuteten Bohlmann-Banden lassen wegen zu geringer Intensität keine Entscheidung zwischen cis- oder trans-Verknüpfung der Ringe C und D zu. Die ^{13}C -NMR-Signale für C-3 (59,85 ppm) sowie C-6 (21,48 ppm) schließen jedoch die Pseudo (P_{C_2})- bzw. die Epiallo (E_{C_2})-Konfiguration aus (62,65). Von den verbleibenden Alternativen entfällt die Normal-Konfiguration (N_{T}), da Yohimbinon im Gegensatz zum Allo-Yohimbinon keine Enolisierungstendenz aufweist (184).

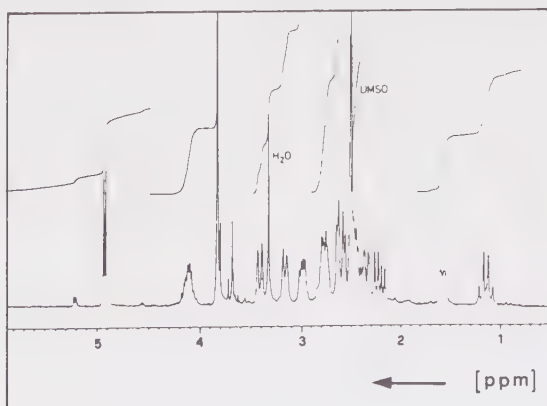


Abb. 14: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 208 (D_6 -DMSO); vergl. Abb. 40 (Spektrenanhang)

δ [ppm]	Zuordnung
4,95 (1H)	Dublett der OH-Funktion an C-19
4,11 (1H)	Multipllett des axialen 19-H; Signalbreite ca. 30 Hz (bei 0,33 Signalhöhe gemessen)
3,41 (1H)	Doppeldublett des equatorialen 21-H, $J=1,7$ und $11,2$ Hz
3,17 (1H)	breites Dublett des axialen 3-H
2,35 (1H)	Doppeldublett des axialen 21-H, $J=3,2$ und $11,2$ Hz
1,58 (1H)	breites Signal des 20-H, $J_{19,20} \approx 10$ Hz
1,15 (1H)	axiales 14-H (ddd mit Quartett-Struktur)

Neben der Signalbreite von ca. 30 Hz für das Multipllett des 19-H ist das breite Multipllett des 20-H mit $J=10$ Hz (vicinale trans-Kopplung mit dem 19-H) ein weiteres Indiz für eine equatoriale OH-Funktion an C-19.

Chemische Verschiebungen und Kopplungsmuster der 3-H und 14-H sind hier sowohl mit einer Normal (N_T)- als auch mit einer Allo (A_T)-Konfiguration vereinbar, so daß erst nach zusätzlicher Analyse der Signale beider 22-H zwischen den alternativen Konfigurationen unterschieden werden kann.

Den gemessenen Kopplungskonstanten zufolge muß das 20-H bezüglich Ring D equatorial angeordnet sein, womit die mögliche Normal-Konfiguration entgültig auszuschließen ist.

Ein Nebenprodukt der Additions-Cyclisierungs-Sequenz ist der - ebenfalls allo-konfigurierte - Pentacyclus 209 mit nicht verbrückter Acetessigester-Seitenkette.

209, mit einer Ausbeute von etwa 1,9% isolierbar, ist in Lösung recht labil und kristallisiert erst nach mehreren Wochen aus Methanol.

Wie bei 207 (s. Kap. 10.3.2.) ist im Massenspektrum die Abspaltung der C-19-Seitenkette gut erkennbar. Die Bohlmann-Banden im IR-Spektrum von 209 sind etwas intensiver als bei 208. Elementaranalyse und ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 41, Spektrenanhang) bestätigen Summenformel sowie Struktur des Produktes.

Nach Analyse der $^1\text{H-NMR}$ -Signale des 3-H, beider 21-H sowie des axialen 14-H kann 209, wiederum unzweideutig, nur die Allo-Konfiguration mit A_T -Konformation besitzen.

Wie 208 liegt auch das Nebenprodukt in Lösung zu ca. 80% in der Enolform vor; die Seitenkette an C-19 ist wie die OH-Gruppe in 208 equatorial angeordnet.

Für einen Ringschluß zwischen C-25 (Methylketon) und C-17 müßten die Ringe D und E die Wannenkonformation einnehmen, was gleichzeitig zu erheblichen sterischen Hinderungen zwischen dem axialen 14-H und einem 18-H (Ring E als Wanne) bzw. zwischen dem freien Elektronenpaar an N_b und dem axialen Substituenten an C-16 (Ring D als Wanne) führen würde. Die Ausbildung des Bicyclus unterbleibt infolgedessen.

Die Etablierung der Allo-Konfiguration über eine Michael-Addition ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Ist die bevorzugte Bildung pseudo- bzw. epiallo-konfigurierter Produkte 174, 175, 176 (s. Kap. 9.1.), 205 und 206 (s. Kap. 10.3.1.) durch die konformationelle Flexibilität der tetracyclischen Edukte teilweise erklärbar, so zeigen die hier vorliegenden Ergebnisse, daß offenbar auch das Reaktionsmedium einen bedeutenden Einfluß hinsichtlich der resultierenden Konfiguration ausübt. Im protischen Lösungsmittel ist N_b über Wasserstoffbrücken solvatisiert und bildet dadurch eine sterische Barriere, die den nukleophilen Angriff von dieser Seite behindert.

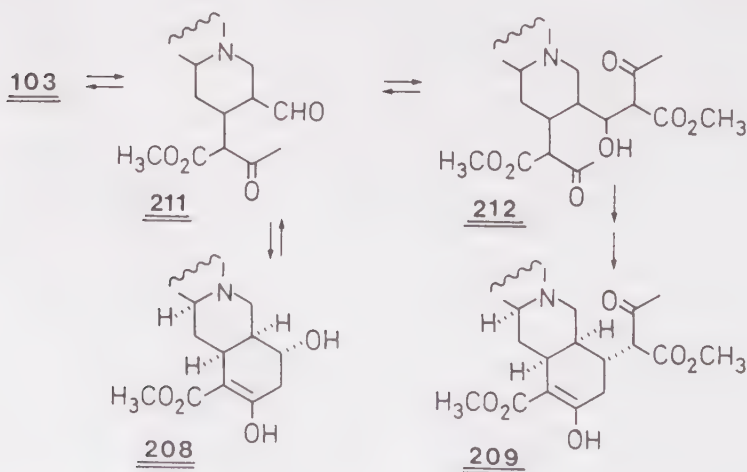
Für eine Edukt-C2-Konformation sind ebenfalls beide Effekte (konformationelle Flexibilität bzw. N_b -Solvatation) zu berücksichtigen, wobei die sterische Hinderung durch den Carbolin-Rest dann sicherlich größer ist.

Im aprotischen Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist N_b jedoch ein Komplexpartner für das Natrium-Kation, welches seinerseits Ionenpaarähnlich an den Michael-Addenden gebunden ist. Auf diese Weise wäre aus der Edukt-T-Konformation ein Angriff auf die Doppelbindung von der Seite des freien Elektronenpaares an N_b unter Ausbildung der beobachteten Allo-Konfiguration möglich.

Durch Dehydratisierung und nachfolgende katalytische Hydrierung schien das 19-Hydroxy-allo-Yohimbinon 208 problemlos in Allo-Yohimbin 68 überführbar. Versuche zur Eliminierung der OH-Funktion, protonenkatalysiert oder basisch über das Tosylat, blieben bisher erfolglos. Offenbar ähnelt 208 mehr einem typischen sekundären Alkohol als einem Aldoladdukt. Drastischere Reaktionsbedingungen führten ausnahmslos zu vollständiger Zersetzung des Ausgangsmaterials.

Lediglich beim Erhitzen von 208 auf eine Temperatur wenig über dem Schmelzpunkt (ca. 210°C) erfolgt unter Gasentwicklung in glatter Reaktion die Bildung des 17-Oxo-allo-Yohimb-18-en 210, das mit einer Ausbeute von über 65% isolierbar ist. Diese Umwandlung könnte über eine thermische Lactonisierung ablaufen.

Anhand der ^1H -NMR-Daten (Abb. 42, Spektrenanhang), die mit den Angaben japanischer Autoren übereinstimmen (116), kann auch 210 nur der Allo-Konfiguration zugeordnet werden. Ob das Produkt mit einem bereits früher beschriebenen $\Delta^{18,19}$ -Yohimbenon identisch ist, läßt sich aufgrund fehlender spektroskopischer Details in Lit. (267) nicht aufklären.



Die Bildung der Produkte 208 sowie 209 sollte durch reversible Michael-Addition zu 211 eingeleitet werden. Ein Ringschluß führt dann zum 19-Hydroxy-allo-Yohimbinon 208, während zusätzliche Aldoladdition zu 212, gefolgt von Dehydratisierung und intramolekularer Michael-Addition die Bildung von 209 erklären könnte.

Die mechanistische Alternative einer Dehydratisierung von 208 und nachfolgender intermolekularer Michael-Addition zu 209 erscheint aufgrund der experimentellen Befunde (Zersetzung von 208 bei Versuchen, Wasser zu eliminieren) zweifelhaft.

11. Zusammenfassung

Ausgehend von Tryptamin und dem präparativ leicht zugänglichen Cumalinsäureester 94 gelingt unter optimierten Reaktionsbedingungen die Darstellung des tetracyclischen α,β -ungesättigten Aldehyds 103 in sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 53,4%. Damit sind erstmals größere Mengen des für Anellierungsversuche benötigten Michael-Akzeptors verfügbar. Die ungesättigten Ester 99 bzw. 106 scheiden als unmittelbare Vorläufer von 103 aus; der Umweg über den Allylalkohol 102 muß in Kauf genommen werden.

Die unter Homogenkatalyse ablaufende 1,4-Addition von Wasserstoff an das aus 103 leicht erzeugbare konjugierte Dien 133 liefert stereoselektiv den Naturstoff ($\pm$)-Deplanchein 93. Die Reaktion stellt eine neuartige Variante des Aufbaus der E-konfigurierten exocyclischen Doppelbindung an C-3 dar, die als ein wesentliches Strukturelement zahlreicher Alkaloide vom Indolochinolizidin-Typ anzusehen ist. Zudem verläuft die hier vorgestellte Synthese über acht Stufen mit der, bezogen auf Tryptamin, bisher besten Gesamtausbeute von annähernd 46%.

Tetracyclische Chinoliziniumsalze wie 105 sind als Ausgangsmaterial zum Aufbau des Yohimban-Gerüsts offenbar ungeeignet, da die Reaktion mit Acetessigester durch Addition an der 12b- und nicht - wie erwartet - an der 2-Position des Eduktes eingeleitet wird. Von den isolierbaren Produkten, für die die Konstitutionen 157 und 158 vorgeschlagen werden, besitzt 158 die Struktur eines bislang unbekannten dimeren Indolochinolizidins. Die Etablierung des quartären Zentrums C-12b läßt sich bisher nicht verhindern.

Die Anellierung des Ringes E an den ungesättigten Ester 99 über die Reaktionssequenz Michael-Addition/Cyclisierung scheint nicht möglich.

Von den untersuchten potentiellen Michael-Addenden liefert nur Malonester in glatter Reaktion den pseudo-konfigurierten Triester 176, dessen problemlose Epimerisierung an C-12b zu 185 in die Normal-Reihe führt. Die konformationelle Flexibilität des Eduktes sowie das Reaktionsmedium sind offensichtlich von entscheidendem Einfluß auf die resultierende Produkt-Konfiguration.

Dagegen erlaubt der ungesättigte Aldehyd 103 die gewünschte regioselektive Anellierung des Ringes E, wobei jeweils Yohimban- bzw. 18-Oxa-Yohimban-Systeme gebildet werden. Durch Kombination von ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie lassen sich die den Produkten zugewiesenen Konstitutionen und relativen Konfigurationen zweifelsfrei ableiten.

In Methanol addiert 103 zwei Moleküle Acetessigsäuremethylester. Die isolierten pseudo- bzw. epiallo-konfigurierten Produkte 205 und 206 weisen eine bisher unbekannte hexacyclische Struktur auf. Literaturangaben zu dieser Reaktion sind zu korrigieren. Die Zweitaddition des Michael-Donators ist nicht zu unterbinden.

In Dimethylformamid reagieren ebenfalls zwei Moleküle des β -Ketoesters mit 103, wobei ein intermediäres Aldoladdukt durch Cyclisierung zum epiallo-konfigurierten 18-Oxa-Yohimban-System 207 abgefangen werden kann.

In Tetrahydrofuran unterbleibt die unerwünschte Zweitaddition größtenteils. Hauptprodukt ist ein fast vollständig enolisierbares 19-Hydroxy-allo-Yohimbinon 208, das durch wärmeinduzierte Decarbmethoxylierung/Dehydratisierung in das bekannte 17-Oxo-allo-Yohimb-18-en 210 überführbar ist.

Damit ist erstmals die Synthese des Yohimbin-Gerüsts durch die Reaktionssequenz Michael-Addition/Cyclisierung unter Einbeziehung des aktivierenden Substituenten in den Ring E gelungen.

12. Experimenteller Teil

12.1. Vorbemerkungen

A) Aufnahme der Spektren

NMR:

Varian T 60, Bruker WH 270, Nicolet WB 300; chemische Verschiebung in δ [ppm] bezogen auf TMS als internen Standard; Bezeichnung der Resonanzsignale mit s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), m (Multiplet) etc.; Kopplungskonstanten J [Hz]; die Auflösung der ^1H -NMR-Spektren wurde teilweise durch Lorentz-Gauss-Transformation (286) verbessert; die Signalzuordnungen sind durch umfangreiche Entkopplungsexperimente gesichert; Angaben zur chemischen Verschiebung der ^{13}C -Resonanzen nach Breitbandentkopplung, Ermittlung der Multiplizitäten mit Hilfe der Off-Resonance-Methode.

IR:

Perkin-Elmer Gitterspektrometer 521; Proben wurden als KBr-Presslinge vermessen; alle Angaben in Wellenzahlen [cm^{-1}].

UV:

Beckmann Spektrophotometer 25; Angaben in $\lambda_{\text{max.}}$ [nm] (lg ϵ).

Massenspektren:

Varian CH 7, Varian SM 1B, Varian CH 4B (TH Darmstadt); Elektronenenergie jeweils 70 eV; teilweise Hochauflösung zur Molmassenbestimmung.

B) Schmelzpunktbestimmung:

Büchi 510; Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

C) Elementaranalysen:

Carlo Erba 1104 (Arbeitskreis Prof. Dr. Ried);
Analytische Laboratorien in Gummersbach/Elbach

D) R_F -Werte beziehen sich auf DC-Mikrokarten SIF
(Riedel-De-Haën).E) Sprühreagenzien für Indolderivate sowie enolisierbare
 β -Dicarbonylverbindungen:

1% Cer(IV)-sulfat in 1N Schwefelsäure

10% Zimtaldehyd in Methanol

20% Eisen(III)-chlorid in Methanol

F) Säulenchromatographie:

Kieselgel (Woelm), Korngröße 70-230 mesh (0,063-0,2 mm)

G) Wenn nicht anders angegeben, diene wasserfreies Natrium-
sulfat zum Trocknen der Substanzlösungen.H) In der Regel wurden sämtliche Versuche unter Stickstoff-
Atmosphäre in frisch destillierten bzw. absolutierten
Lösungsmitteln durchgeführt.

Tetrahydrofuran wurde unmittelbar vor Gebrauch unter
Stickstoff von Kalium (Zusatz katalytischer Mengen
Benzophenon) abdestilliert.

12.2. SynthesenCumalinsäuremethylester 94A) Cumalinsäure (137,138,144):

In einem 2l-Dreihalsrundkolben (Innenthermometer, KPG-Rührer, Gasableitung) werden 2 Mol (268 g) feingepulverte Äpfelsäure bei Raumtemperatur langsam unter Rühren in 220 ml konz. H_2SO_4 eingetragen. Anschließend tropft man innerhalb einer Stunde ein Gemisch aus 100 ml konzentrierter und 90 ml rauchender H_2SO_4 (SO_3 -Gehalt ca. 65%) ohne Kühlung zu (Vorsicht, starkes Schäumen durch entweichendes CO). Innerhalb weiterer 60-90 Minuten wird vorsichtig auf 80 bis max. $90^{\circ}C$ erwärmt, wobei die Rührergeschwindigkeit langsam zu steigern ist. Nach ca. 2-3 Stunden bei dieser Temperatur ist die CO -Entwicklung beendet, das klare Reaktionsgemisch ist bräunlich gefärbt. Nach dem Abkühlen gießt man auf ca. 1000 g Eis, wobei die rohe Cumalinsäure teilweise ausfällt. Nach 24 Stunden (Kühlschrank) wird abgesaugt und mit 200 ml eiskaltem Wasser annähernd säurefrei gewaschen. Das lufttrockene Rohprodukt suspendiert man in Benzol und entwässert vollständig am Wasserabscheider.

Ausbeute: ca. 126 g graugelbes Pulver (90%)

Schmp.: $199^{\circ}C$ (Zers.)

Zur Reinigung wird die rohe Säure in wenig eiskaltem Methanol gerührt und erneut abgesaugt. Umkristallisation aus Methanol ist möglich, jedoch mit erheblichen Ausbeuteverlusten verbunden.

Ausbeute: ca. 119 g schwach gelbes Pulver (85%)

Schmp.: $207-210^{\circ}C$ (Zers.); Lit. (137): $205-210^{\circ}C$

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $^2\text{D}_6\text{-DMSO}$):

10,6 (1H, br, COOH , $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 8,6 (1H, dd, $J=3$ und ca. 1,5 Hz, 6-H); 7,9 (1H, dd, $J=3$ und 10 Hz, 4-H); 6,5 (1H, dd, $J=10$ und ca. 1,5 Hz, 3-H)

B) Cumalinsäurechlorid (137):

0,5 Mol gereinigte Cumalinsäure (70 g) und 0,53 Mol PCl_5 (110,4 g) werden im Rundkolben rasch durchmischt (Vorsicht, HCl -Entwicklung) und langsam auf 60°C erwärmt. Nach ca. einer Stunde hat sich eine klare dunkelbraune Lösung gebildet. Nach Abdestillieren des POCl_3 destilliert man das dunkelbraune Öl im Wasserstrahlvakuum (Luftkühler), wobei das schwach gelb gefärbte Säurechlorid in der eisgekühlten Vorlage kristallisiert.

Ausbeute: ca. 68 g (86%)

Sdp._{15} : 130°C

C) Cumalinsäuremethylester 94:

Nach Auflösen des Säurechlorids in überschüssigem wasserfreien Methanol wird eingeeengt, das Öl-Kristallgemisch mit Ether verrührt und über Nacht gekühlt, wobei der Ester vollständig auskristallisiert.

Ausbeute: ca. 64 g farblose Nadeln (97%)

Schmp. (Ether): 74°C ; Lit. (137): $73\text{--}74^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $^2\text{D}_6\text{-DMSO}$):

8,3 (1H, dd, $J=3$ und ca. 1,5 Hz, 6-H); 7,8 (1H, dd, $J=3$ und 10 Hz, 4-H); 6,3 (1H, dd, $J=10$ und ca. 1,5 Hz, 3-H); 3,9 (3H, s, Ester-CH₃)

Der Ester ist auch im Tiefkühlschrank nur begrenzt haltbar und sollte bei Gelbfärbung aus Ether umkristallisiert werden.

1-[2-(3-Indolyl)ethyl]-6-oxo-1,6-dihydronicotinsäure-
ethylester 104

A) Darstellung der Säure 95:

Zur Darstellung von 95 wird die Originalvorschrift (135) folgendermaßen modifiziert:

Die Lösungen von 0,4 Mol Tryptamin (64,1 g) in 150 ml Methanol sowie 0,5 Mol Cumalinsäuremethylester 94 (77,1 g) in 300 ml Methanol werden vereinigt und sofort anschließend mit 450 ml wässr. 2N NaOH versetzt. Man rührt 6 Stunden bei ca. 50°C (DC-Kontrolle) und destilliert am Rotationsverdampfer ca. 450-500 ml Lösungsmittel ab. Danach extrahiert man zur Entfernung unumgesetzten Tryptamins mehrmals mit Ether. Die hellrote wässrige Lösung wird unter starkem Rühren tropfenweise mit 4N Salzsäure auf pH 1-2 angesäuert, wobei 95 auskristallisiert. Man beläßt über Nacht im Kühlschrank, saugt ab und wäscht mit Wasser. Zur Reinigung wird der Rückstand in wenig eiskaltem Methanol suspendiert und erneut abgesaugt.

Ausbeute: 94 g (83,2%); 95,8% bezogen auf zurückgewonnenes Tryptamin; Lit. (135): 82%

Schmp.: 260-261°C (Zers.); Lit. (135): 261-262°C

UV-, IR- und ¹H-NMR-Daten entsprechen den Angaben in Lit. (135).

Führt man die Kondensation bei höheren Temperaturen durch, (135), so liegt die Ausbeute an 95 bei ca. 86%; unumgesetztes Tryptamin ist jedoch infolge Zersetzung nicht isolierbar.

B) Darstellung des Ethylesters 104:

Zur Suspension von 0,1 Mol der Säure 95 (28,2 g) in 500 ml Ethanol tropft man 20 ml SOCl₂ und erhitzt bis zur vollständigen Auflösung der Säure unter Rückfluß;

Zeitbedarf ca. 4-8 Stunden (ca. 36 Stunden, falls nur 10 ml SOCl_2 eingesetzt werden).

Nach Abdestillieren von etwa 250 ml Lösungsmittel kristallisiert reiner Ethylester 104 in der Kälte aus. Umkristallisieren aus Ethanol ist möglich, der Reinigungseffekt jedoch unbedeutend.

Ausbeute: 29,7 g (95,7%)

Schmp. (Ethanol): 174°C (Zers.)

$R_F = 0,65$ (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ (310,4)

Ber. C 69.66 H 5.85 N 9.03

Gef. C 69.58 H 5.81 N 8.91

UV (Methanol):

222 (4,47), 265 (4,25), 290 (3,93), 310 sh (3,67)

IR:

um 3400 (N-H), 1705 (Ester-C=O), 1650 (Pyridon-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

10,92 (1H, br s, NH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 8,15 (1H, d, $J=2,5$ Hz, 2-H); 7,75 (1H, dd, $J=2,5$ und $9,5$ Hz, 4-H); 7,59 (1H, d, 9-H); 7,35 (1H, d, 12-H); 7,11 (1H, s, 14-H); 7,08 und 6,98 (2H, 2t, 10-H, 11-H); 6,47 (1H, d, $J=9,5$ Hz, 5-H); 4,28 (2H, "t", $J=7,2$ Hz, 7-H₂); 4,16 (2H, q, Ester-CH₂); 3,06 (2H, "t", $J=7,2$ Hz, 8-H₂); 1,21 (3H, t, Ester-CH₃)

3-Ethoxycarbonyl-6,7-dihydro-12H-indolo[2,3-a]-chinolizinium-chlorid 105

Zu einer auf 50°C erwärmten Suspension von 5 mMol Ethylester 104 (1,55 g) in 50 ml Benzol werden 32 mMol (3 ml) frisch destilliertes POCl_3 getropft. Man rührt 60 Minuten bei dieser Temperatur, anschließend weitere 2-3 Stunden bei max. 70°C bis zur vollständigen Umsetzung (DC-Kontrolle).

Nach dem Abkühlen wird das gelbe kristalline Material unter N_2 -Atmosphäre abgesaugt und mit Benzol/Ether (1:1) nachgewaschen. Zur Hydrolyse des Dichlorphosphates rührt man 2 Stunden in wasserhaltigem Acetonitril bei $-10^\circ C$, hält anschließend über Nacht bei $-15^\circ C$ und saugt ab. Das intensiv gelbe Salz 105, in trockenem Zustand orangefarben, ist chromatographisch rein und kann aus Wasser umkristallisiert werden.

Ausbeute: 1,49 g (90,6%)

Schmp. (Wasser): $250-252^\circ C$ (Zers.)

$R_F = 0,15$ (Ethanol oder Essigester/Ethanol 1:1)

Korrekte Analysenwerte liefert nur das weniger hygroskopische Perchlorat, Schmp. (Aceton): $269-270^\circ C$ (Zers.)

$C_{18}H_{17}ClN_2O_6$ (392,8); Ber. C 55.04 H 4.36 N 7.13
Gef. C 55.26 H 4.08 N 7.37

UV (Methanol):

255 (3,95), 335 (4,19), 404 (4,41)

IR:

um 3450 (N-H), 1715 (C=O), 1625, 1545 (C=N, Aromat), 740 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum ($190^\circ C$):

$m/e = 293$ (H^+), 220 ($M-CO_2C_2H_5$)

1H -NMR (270 MHz, CF_3COOD):

9,24 (1H, s, 4-H); 8,83 (1H, d, $J=9$ Hz, 2-H); 8,23 (1H, d, $J=9$ Hz, 1-H); 7,66 (1H, d, 8-H); um 7,51 (2H, t+d, 9-H od. 10-H, 11-H); 7,26 (1H, t, 9-H od. 10-H); 5,00 (2H, "t", $J=7,3$ Hz, 6-H); 4,65 (2H, q, Ester-CH₂); 3,54 (2H, "t", $J=7,3$ Hz, 7-H); 1,56 (3H, t, Ester-CH₃)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6^\circ\text{-DMF}$):

13,03 (1H, s, NH, $\text{+D}_2\text{O}$); 9,50 (1H, s, 4-H); 8,87 (1H, d, $\text{J}=8,6$ Hz, 2-H); 8,47 (1H, d, $\text{J}=8,6$ Hz, 1-H); 7,75 (1H, d, 8-H); 7,56 (1H, d, 11-H); 7,41 (1H, t, 9-H od. 10-H); 7,18 (1H, t, 9-H od. 10-H); 5,02 (2H, "t", $\text{J}=7,3$ Hz, 6-H₂); 4,44 (2H, q, Ester-CH₂); 3,42 (2H, "t", $\text{J}=7,3$ Hz, 7-H₂); 1,39 (3H, t, Ester-CH₃)

3-Ethoxycarbonyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-
chinolizin 106

10 mmol (3,29 g) Chinoliziniumchlorid 105 werden in 100 ml Methanol suspendiert und bei -5 bis 0°C portionsweise mit NaBH_4 versetzt (DC-Kontrolle). Gegen Ende der Reduktion senkt man den pH-Wert im Reaktionsgemisch durch vorsichtige Zugabe von 2N Salzsäure auf ca. pH 7 ab, wobei die rötliche Farbe (1,2-Dihydropyridin-Zwischenstufe) langsam verblasst. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. und Zugabe von Wasser kristallisiert 106 vollständig aus. Man saugt ab, wäscht mit Wasser nach, trocknet und kristallisiert aus Ethanol unter Zusatz von wenig Aktivkohle um.

Ausbeute: 2,82 g (95,2%)

Schmp. (Ethanol): $140\text{--}141^\circ\text{C}$ (Zers.)

$R_F = 0,73$ (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (296,4)

Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45

Gef. C 72.89 H 6.72 N 9.35

IR- und UV-Daten sind mit denen des analogen Methylesters 99 (129,135,150) vergleichbar, der aus 106 durch Umesterung (0,5 Äquivalente Natriummethanolat in Methanol, 60°C , 60 Minuten) nahezu quantitativ erhalten wird.

UV (Methanol):

225 (4,33), 279 (3,54), 288 (3,45)

IR:

um 3450 (N-H); 2820, 2760 (Bohlmann-Banden), 1680 (C=O),
730 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (115°C):

m/e = 296 (M⁺), 295 (M-1), 223 (M-CO₂C₂H₅), 170, 169

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

7,92 (1H, br s, NH, $\uparrow$ D₂O); 7,49 (1H, d, 8-H); 7,25 (1H, d, 11-H); um 7,11 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 7,0 (1H, m, 2-H); 4,23 (2H, q, Ester-CH₂); 3,81 (1H, br d, J=16,5 Hz, 4-H_e); 3,45 (1H, br d, J=10,3 Hz, 12b-H); 1,30 (3H, t, Ester-CH₃);
restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,3 und 3,3 ppm (Spinsysteme höherer Ordnung).

3-Hydroxymethyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-
chinolizin 102

Die in Lit. (129) angegebene Vorschrift ist folgendermaßen abzuwandeln:

Zur Lösung von 10 mmol (2,96 g) Ethylester 106 in 100 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ tropft man während 2 Stunden 30 ml einer 1M Lösung von DIBAL in n-Hexan, wobei die Temperatur +10°C nicht übersteigen sollte. Nach weiteren zwei Stunden ist der Ester vollständig reduziert. Anschließend tropft man ca. 10-20 ml wässrige 2N NaOH zu und rührt solange weiter, bis sich der gebildete voluminöse Niederschlag deutlich absetzt. Nach Absaugen unter Schutzgas (N₂) wird der Niederschlag in einer Soxhlet-Apparatur mit Methanol unter Lichtausschluß extrahiert. Die Dichlormethan-Lösung enthält kaum Produkt und ist zu verwerfen. Beim Einengen der schwach gelben methanolischen Lösung kristallisiert der Allylalkohol analysenrein aus. 102 kann aus Methanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 2,39 g (94,1%)

Schmp. (Methanol): 228-230°C (Zers.); Lit. (132): 234-236°C

$R_F = 0,44$ (Methanol)

Analyse: $C_{16}H_{18}N_2O$ (254,3)

Ber. C 75.56 H 7.13 N 11.02

Gef. C 75.36 H 7.16 N 10.88

UV (Methanol):

224 (4,48), 280 (3,77), 288 (3,67)

IR:

3420 (N-H), 3260 (O-H); 2820, 2770 (Bohlmann-Banden), 730 (o-disubst. Aromat)

1H -NMR (270 MHz, D_6 -DMSO):

10,77 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,38 (1H, d, 8-H); 7,28 (1H, d, 11-H); um 7,0 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,70 (1H, m, 2-H); 4,76 (1H, t, $J=5,6$ Hz, OH, $\uparrow D_2O$); 3,87 (2H, br d, 13-H₂); 3,40 (1H, br d, $J=11$ Hz, 12b-H);

restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,0 und 3,45 ppm.

3-Formyl-1,4,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 103

10 mMol (2,54 g) des Allylalkohols 102 sowie 30 mMol (6,19 g) DCC werden in 100 ml wasserfreiem DMSO gelöst. Nach Zugabe von 16 mMol (1,57 g) kristalliner ortho-Phosphorsäure setzt die Reaktion nach einer Induktionsperiode von ca. 30 Minuten unter Erwärmung ein, wobei sich die anfangs klare Lösung durch ausfallenden N,N'-Dicyclohexylharnstoff allmählich trübt. Es ist unbedingt darauf zu achten, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch nicht über 40°C ansteigt, da andernfalls Ring D-Oxidation einsetzt, erkennbar an zunehmender Rotfärbung.

Unter Licht- und Luftausschluß wird ca. 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann in 350 ml eiskaltes Wasser gegossen, mit konz. NH_4OH auf pH 8 gebracht und abgesaugt. Der Rückstand ist mehrmals mit Wasser zu waschen, um anhaftendes DMSO/Dimethylsulfid größtenteils zu entfernen. Durch Filtration über eine kurze Kieselgel-Säule (Essigester) lassen sich der Harnstoff und evtl. unumgesetzter Alkohol 102 quantitativ abtrennen. Beim Einengen der Essigester-Lösung kristallisiert 103 in schwach rosa gefärbten Nadeln aus. Für weitere Umsetzungen ist der Aldehyd rein genug. Falls erforderlich, wird aus Methanol oder Essigester umkristallisiert.

An der Luft färben sich Lösungen von 103 nach einiger Zeit rötlich, da vermutlich Ring D-Oxidation zum hochkonjugierten 1,2-Dihydropyridin-System einsetzt.

Ausbeute: 1,81 g (71,8%)

Schmp. (Essigester): 193-194°C (Zers.); Lit. (132): 179-183°C

R_F = 0,53 (Essigester); 102: 0,15 (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (252,3)

Ber. C 76.17 H 6.39 N 11.10

Gef. C 76.19 H 6.22 N 11.20

UV (Methanol):

225 (4,64), 275 (3,85), 290 (3,75)

IR:

3400 (N-H); 2820, 2760 (Bohlmann-Banden), 1670 (C=O), 740 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (135°C):

m/e = 252 (M^+), 251 ($\text{M}-1$), 170, 169, 156

Molmassenbestimmung: gemessen: 252,1262
berechnet: 252,1263

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

9,49 (1H, s, 13-H); 7,76 (1H, br s, NH, H_2O); 7,51 (1H, d, 8-H); 7,32 (1H, d, 11-H); um 7,14 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 6,89 (1H, m, 2-H); 3,83 (1H, br d, $J=16,6$ Hz, 4-H_e); 3,60 (1H, br d, $J=11,2$ Hz, 12b-H);
restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,5 und 3,3 ppm (Spinsysteme höherer Ordnung).

$^{13}\text{C-NMR}$ (67,89 MHz, CDCl_3):

191,77 (d, C-13); 145,94 (d, C-2); 148,80 (s, C-3);
136,52 (s, C-11a); 133,50 (s, C-12a); 127,24 (s, C-7b);
121,93 (d, C-10); 119,79 (d, C-9); 118,41 (d, C-8);
110,82 (d, C-11); 109,32 (s, C-7a); 55,22 (d, C-12b);
52,26 und 51,30 (2t, C-4 und C-6); 32,62 (t, C-1);
21,58 (t, C-7)

Nebenprodukt der Reaktion ist der äußerst oxidationsempfindliche farblose Methyl-thiomethylether 115, aus dem Säulen-
vorlauf mit einer Ausbeute von ca. 1,6% isolierbar.

Schmp. (Methanol): ca. 85°C (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

7,96 (1H, br s, NH, H_2O); 7,50 (1H, d, 8-H); 7,30 (1H, d, 11-H); um 7,12 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,84 (1H, m, 2-H);
4,65 (2H, br s, 14-H₂); 4,05 (2H, br s, 13-H₂); um 3,5
(1H, br d, 12b-H); 2,18 (3H, s, 15-H₃)

3-Vinyl-1,4,6,7,12,12b Hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin

133

Zur Suspension von 4,4 mMol (1,78 g) Methyl-triphenylphosphoniumiodid in 60 ml wasserfreiem THF werden bei Raumtemperatur 4,4 mMol einer Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan getropft (Spritze, Septum). Dabei löst sich das Salz auf, die klare Lösung ist tiefgelb gefärbt.

Anschließend tropft man 4 mMol (1,01 g) des Aldehyds 103, in ca. 15-20 ml THF gelöst, zu und läßt etwa 2 Stunden reagieren. Nach vollständiger Umsetzung gießt man auf 200 g Eis, extrahiert mit CH_2Cl_2 und trocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. bleibt ein Öl zurück, das nach Verreiben mit Methanol/Wasser (ca. 3:1) kristallisiert. Es ist darauf zu achten, die Wassermenge so zu bemessen, daß das Triphenylphosphinoxid noch in Lösung gehalten werden kann. Nach dem Absaugen und Trocknen kristallisiert man aus Methanol/Wasser um.

Ausbeute: 0,92 g (92%)

Schmp. (Methanol/Wasser): 211°C (Zers.)

$R_F = 0,73$ (Essigester), Triphenylphosphinoxid: 0,39

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (250,3)

Ber. C 81.56 H 7.25 N 11.19

Gef. C 81.31 H 7.22 N 11.05

UV (Methanol):

227 (4,64), 277 (3,88), 289 (3,77)

IR:

3400 (N-H); 2810, 2760 (Bohlmann-Banden), 1645, 1600 (C=C), 740 (o-disubst. Aromat)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

7,70 (1H, br s, NH, D_2O); 7,50 (1H, d, 8-H); 7,30 (1H, d, 11-H); um 7,12 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,85 (1H, m, 2-H); 3,70 (1H, br d, $J=15,4$ Hz, 4-H_e); 3,55 (1H, br d, $J=10,5$ Hz, 12b-H).

Die vinylischen H der exocyclischen Doppelbindung zeigen wegen fehlender geminaler Kopplung ein reduziertes ABX-Spinsystem mit 8 Linien:

6,35 (1H, dd, $J=10,9$ und 17,7 Hz, 13-H);

5,09 (1H, d, $J=17,7$ Hz, 14-H_a); 5,00 (1H, d, $J=10,9$ Hz, 14-H_b);

die restlichen aliphatischen H liegen als Multipletts zwischen 2,35 und 3,30 ppm (Spinsysteme höherer Ordnung).

(±)-Deplanchein 93

0,6 mMol (150,2 mg) Dien 133 und 0,04 mMol (9 mg) Toluol-chrom-tricarbonyl werden in 30 ml wasserfreiem Aceton gelöst und in einem 200 ml-Laborautoklaven mit Glaseinsatz 4 Stunden bei 130°C und max. 75 bar hydriert. Anschließend filtriert man das schwach gelb gefärbte Reaktionsgemisch, engt i.Vak. ein, löst in wenig Methanol und versetzt mit 18 ml Wasser/2 ml 2N Salzsäure. Durch Extraktion mit Ether läßt sich ein Teil des eingesetzten Katalysators unzersetzt zurückgewinnen. Danach wird mit 2N NaOH alkalisch gestellt, erschöpfend mit Ether extrahiert, getrocknet und eingeeengt, wobei das Produkt 93 in farblosen Kristallen analysenrein ausfällt. Zur Umkristallisation eignet sich Methanol. Deplanchein ist unter Licht- und Luftausschluß mehrere Wochen unzersetzt haltbar.

Ausbeute: 141 mg (93,1%)

Schmp. (Methanol): 161,5°C (Zers.); Literaturangaben in Kap. 7.2.

$R_F = 0,25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$ 95:5); Lit. (197): 0,23 für 93,
0,47 für Isodeplanchein 130

Analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (252,4)

Ber. C 80.91 H 7.99 N 11.10

Gef. C 80.76 H 7.95 N 10.98

UV(Methanol):

224 (4,33), 277 (3,66), 289 (3,58)

IR:

3420 (N-H); 2800, 2740 (Bohlmann-Banden), 1620 (C=C), 735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (100°C):

m/e = 252 (M^+), 251 ($\text{M}-1$), 237, 223, 170, 169, 156.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

7,71 (1H, br s, NH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 7,46 (1H, d, 8-H); 7,29 (1H, d, 11-H); um 7,10 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,42 (1H, br q, $J=6,7$ Hz, 13-H); 3,41 (1H, br d, $J=11,3$ Hz, 12b-H); 3,34 (1H, br d, $J=12$ Hz, 4-H_e); um 3,05 (1H, d, 4-H_a); 1,62 (3H, dt, $J=6,7$ und 1,5 Hz, 14-H₃)

Die $^1\text{H-NMR}$ -Daten stimmen mit Literaturangaben (197) überein.

Darstellung der Anhydrobase 137

Die intensiv gerührte Suspension von 3 mmol (986 mg) Chinozoliniumchlorid 105 in 40 ml Wasser wird bei $+5^\circ\text{C}$ mit 50 ml 2N NaOH versetzt und sofort ca. zehnmal mit je 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die tiefrot gefärbte organische Lösung wird getrocknet und i.Vak. eingeengt. Den resultierenden Feststoff (ca. 0,2 g) suspendiert man in 40 ml wasserfreiem Acetonitril, erwärmt kurz auf 70°C , filtriert heiß und läßt langsam abkühlen. Nach kurzer Zeit bilden sich schwarzrot gefärbte metallisch glänzende Nadeln, die unter Schutzgas (N_2) abgesaugt werden.

In nicht wasserfreien oder protischen Lösungsmitteln erfolgt schnelle Protonierung am Indol- N_a (UV-Kontrolle; s. Abb. 3).

Ausbeute: 95 mg (10,8%)

Schmp. (Acetonitril): $168-170^\circ\text{C}$ (Zers.)

$R_F \approx 0,2$ (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ (292,3)

Ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58

Gef. C 74.04 H 5.52 N 9.76

UV (CH_2Cl_2):

274 (3,91), 444 (4,43)

UV (Acetonitril):

424 (4,43)

IR:

Frequenzlage der Absorptionsbanden wie bei 105, zusätzliche Bande bei 1520 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

8,99 (1H, br s, 4-H); 8,38 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$, 2-H); 8,16 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$, 1-H); 7,42 (1H, d, 8-H); 7,35 (1H, d, 11-H); 6,95 und 6,75 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 4,73 (2H, "t", $J=7\text{ Hz}$, 6-H₂); 4,36 (2H, q, Ester-CH₂); 3,27 (2H, "t", $J=7\text{ Hz}$, 7-H₂); 1,37 (3H, t, Ester-CH₃)

3-Ethoxycarbonyl-2,5,6,7-Tetrahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin
135

3 mMol (986 mg) Chinoliziniumchlorid 105 werden in 220 ml Ethanol/Wasser (1:1) suspendiert und unter intensivem Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit einem Gemisch aus 4,5 g (53,6 mMol) NaHCO_3 und 3 g (17,2 mMol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ versetzt. Nach ca. 60 Minuten bildet sich ein hellrot gefärbter feinkristalliner Niederschlag. Man setzt weitere 100 ml Wasser zu, saugt ab und wäscht den Rückstand mit Wasser salzfrei. Infolge der Zersetzlichkeit von 135 in Lösung führen Umkristallisationsversuche zu deutlichen Ausbeuteverlusten.

Ausbeute: 583 mg (66,0%)

Schmp.: $174\text{--}175^\circ\text{C}$ (Zers.)

$R_F = 0,79$ (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (294,3)

Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52

Gef. C 73.20 H 6.37 N 9.29

UV (Methanol):

210 (4,31), 253 sh (4,24), 260 (4,27), 303 (4,49), 307 (4,49), 328 sh (3,91), 350 sh (3,58)

IR:

3420 (N-H), 1670 (C=O), 1610 (C=C), 735 (o-disubst. Aromat)

¹H-NMR (270 MHz, D₆-DMSO):

11,17 (1H, br s, NH, $\text{+D}_2\text{O}$); 7,46 (1H, d, 8-H); 7,31 (1H, d, 11-H); 7,30 (1H, s, 4-H); 7,11 und 7,02 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,39 (1H, t, J=3,7 Hz, 1-H); 4,08 (2H, q, Ester-CH₂); 3,64 (2H, "t", J=5,9 Hz, 6-H₂); 3,17 (2H, d, J=3,6 Hz, 2-H₂); 2,85 (2H, "t", J=5,8 Hz, 7-H₂); 1,21 (3H, t, Ester-CH₃)

¹³C-NMR (67,89 MHz, D₆-DMSO):

167,08 (s, C=O); 143,04 (d, C-4); 137,04 (s, C-11a); 129,44; 128,23 (2s, C-12a, C-12b); 126,02 (s, C-7b); 122,40 (d, C-10); 118,90 (d, C-9); 118,49 (d, C-8); 111,14 (d, C-11); 109,18 (s, C-7a); 97,69 (d, C-1); 95,95 (s, C-3); 58,81 (t, C-6); 48,73 (t, Ester-CH₂); 22,51; 20,62 (2t, C-2, C-7); 14,49 (q, Ester-CH₃)

3-Ethoxycarbonyl-1,2,6,7,12,12b-Hexahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 148

Man löst 2 mMol (589 mg) 1,4-Dihydropyridin-Derivat 135 in 200 ml Methanol und versetzt ohne Kühlung mit 50 ml konz. Salzsäure. Die gelbe klare Lösung wird bis zum Verschwinden des 1,4-Dihydropyridin-Chromophors (UV-Kontrolle) bei Raumtemperatur gerührt, dann i.Vak. eingeeengt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wird der ölige Rückstand fest. Man saugt ab, wäscht mit wenig Wasser nach und trocknet über P₄O₁₀. Das gebildete Produktgemisch trennt man säulenchromatographisch auf: Mit Essigester wird 148 eluiert, mit Methanol anschließend das Chinoliziniumchlorid 105. Das nach Entfernen des Essigesters i.Vak. resultierende Öl wird mit Methanol angespritzt, das Kristallisat nach 3 Tagen (Kühlschrank) abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 130 mg (21,9%); 250 mg 105 (38,0%)

Schmp. (Methanol): 195°C (Zers.)

R_F = 0,75 (Essigester) für 148; 0,1 für 105

Analyse: $C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296,4)

Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45

Gef. C 72.78 H 6.83 N 9.50

UV (Methanol):

220 (4,42), 292 (4,50)

IR:

um 3400 (N-H), 1645 (C=O), 1605 (C=C), 735 (o-disubst. Aromat)

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

8,02 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,51 (1H, s, 4-H); 7,49 (1H, d, 8-H); 7,34 (1H, d, 11-H); um 7,15 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 4,47 (1H, br d, $J=10,7$ Hz, 12b-H); 4,17 (2H, q, Ester-CH₂); 1,80 (1H, m, 2-H_a); 1,28 (3H, t, Ester-CH₃);

restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,3 und 3,0 sowie zwischen 3,5 und 3,7 ppm.

Reaktion von 105 mit Acetessigsäureethylester; Darstellung der Verbindungen 157 und 158

A) Verbindung 157:

32 mMol NaH (1,5 g einer 50-prozentigen Dispersion in Öl) werden mit n-Hexan ölfrei gewaschen und in ca. 60 ml THF suspendiert. Während 30 Minuten tropft man bei 0°C 32 mMol (4,08 ml) Acetessigsäureethylester zu und trägt nach Abklingen der H_2 -Entwicklung bei Raumtemperatur 8 mMol (2,63 g) Chinoliziniumchlorid 105 ein. Die Suspension färbt sich augenblicklich schwarzrot und ist nach 5-10 Minuten nur noch schwer rührbar. Nach ca. 24 Stunden hat sich eine hellrote Lösung gebildet (Trübung durch NaCl); der Umsatz ist laut DC-Kontrolle vollständig.

Man engt i.Vak. vorsichtig ein, nimmt in 30 ml Ethanol auf, fällt mit ca. 180 ml eiskaltem Wasser, rührt 30 Minuten, saugt ab und wäscht den Rückstand solange mit Wasser, bis das Filtrat nur noch schwach gelb gefärbt ist. Nach dem Trocknen (P_{40} , Exsiccator) wird das Produktgemisch (ca. 2,78 g) in 30 ml Methanol gelöst und auf 0°C abgekühlt, wobei sich langsam gelbe Kristalle bilden. Nach ca. 5 Stunden saugt man erneut ab und engt das Filtrat zur Trockene ein. (Aus dem kristallinen Feststoff wird Verbindung 158 hergestellt; s. Teil B)

Der nach Einengen des Filtrates gewonnene rotbraune Feststoff wird an Kieselgel mit Essigester chromatographiert, wobei 157 als am wenigsten polare Fraktion leicht abtrennbar ist. Beim Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisiert das Produkt aus. Umkristallisation aus Essigester ist möglich.

Ausbeute: 30 mg (0,9%)

Schmp. (Essigester): $207-208^{\circ}\text{C}$ (Zers.)

$R_F = 0,79$ (Essigester); positive Reaktion mit FeCl_3 - sowie 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung

Analyse: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ (422,5)

Ber. C 68.23 H 6.20 N 6.63

Gef. C 67.98 H 6.19 N 6.52

UV (Methanol):

223 (4,49), 257 (4,29), 283 (4,37), 289 (4,36)

IR:

um 3400 (N-H), um 1600 (1550-1680, sehr breit, $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$, überlagerte Banden), 735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (210°C):

$m/e = 422$ (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

13,07 (ca. 0,5 H, s, 14-OH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 11,22; 10,90; 10,58 (zus. 1H, Intensitätsverhältnis ca. 2:5:1, 3br s, NH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 7,59 und 7,55 (zus. 1H, 2s, 4-H); 6,9-7,5 (zus. 4H, Aromaten-H); 1,19 (3H, t, Ester-CH₃ an C-3); 0,85 und 0,40 (zus. 3H, 2t, Ester-CH₃ an C-15, Intensitätsverhältnis ca. 1:2);

ein weiteres Ester-CH₃-Triplett geringer Intensität wird von der Signalgruppe bei 0,85 ppm überdeckt; restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 1,5 und 4,1 ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,45 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

203,89 (s, C-14, Ketoform); 117,52 (s, C-14, Enolform); 171,91; 166,70 (2s, Ester-C=O); 145,33 (d, C-4); 136,72 (s, C-11a); 136,14 (s, C-12a); 126,54 (s, C-7b); 120,65 (d, C-10); 118,42 (d, C-9); 117,69 (d, C-8); 111,04 (d, C-11); 106,02 (s, C-7a); 101,15; 97,14 (2s, C-3, C-15); die ^{13}C -Signale im Aliphatenbereich sind teilweise sehr breit und daher nicht interpretierbar.

B) Darstellung der Verbindung 158:

Das bei A isolierte kristalline Material ist, vor allem in Lösung, äußerst oxidationsempfindlich und sollte möglichst rasch weiterverarbeitet werden. Verlustreiche Umkristallisation aus Aceton oder Essigester/ CHCl_3 (5:1) ist möglich.

Ausbeute: ca. 1,47 g (51,4%)

Schmp. (Aceton): 196°C (Zers.)

R_F = 0,61 (Essigester/n-Hexan 6:4); 0,73 (Essigester);
positive, jedoch nicht eindeutige Reaktion mit
 FeCl_3 - und 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung
(jeweils Rotfärbung).

Analyse: $C_{42}H_{42}N_4O_7$ (714,8)

Ber. C 70.57 H 5.92 N 7.84

Gef. C 70.37 H 5.96 N 8.04

UV (Methanol):

Wegen schneller Oxidation sind quantitative Angaben nur bedingt möglich.

223 (ca. 4,70), 250 (ca. 4,48), 297 (ca. 4,61)

Nach etwa 6 Stunden liegt das Spektrum des Chinolizinium-Kations 105 vor (s. Kap. 8.3.).

IR:

3400 (N-H), um 1660 und 1600 (C=O, C=C, sehr breit, überlagerte Banden), 735 (o-disubst. Aromat)

Das 1H -NMR-Spektrum (270 MHz, D_6 -DMSO) ist nicht interpretierbar, zeigt jedoch die CH_3 -Signale von 3 Ethoxycarbonyl-Funktionen bei $\delta=1,2$ (6H) sowie 0,65 und 0,38 (zus. 3H) ppm.

2 mMol (1,43 g) der kristallinen Verbindung werden in 350 ml Methanol oder Ethanol suspendiert und bei $-5^\circ C$ mit überschüssigem $NaBH_4$ reduziert (DC-Kontrolle). Anschließend wird die klare Lösung i.Vak. weitgehend eingeeengt und in 150 ml Eiswasser gegossen. Nach Extraktion mit $CHCl_3$ und Trocknen destilliert man das Lösungsmittel ab und löst den schwach gelben Feststoff in wenig Methanol. In der Kälte kristallisiert 158 rasch aus. Man saugt ab und kristallisiert aus Methanol/ $CHCl_3$ (5:1) um.

Ausbeute: 0,82 g (57,2%)

Schmp. (Methanol/ $CHCl_3$ 5:1): $268-269^\circ C$ (Zers.)

R_F = 0,56 (Essigester); 0,71 ($CHCl_3$ /Aceton 5:1)

Analyse: $C_{42}H_{44}N_4O_7$ (716,8)

Ber. C 70.37 H 6.19 N 7.82

Gef. C 70.44 H 5.91 N 7.93

UV (Methanol):

223 (4,65), 265 sh (4,36), 295 (4,68)

IR:

um 3420 (N-H und O-H, breit), 1680, 1660 (C=O), um 1600 (C=C),
735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (260°C):

m/e = 716 (M⁺), 698 (M-H₂O), 643 (M-CO₂C₂H₅)

¹H-NMR (270 MHz, D₆-DMSO):

10,87; 10,27 (2H, 2br s, NH, $\uparrow$ D₂O); 7,51; 6,91 (2H, 2s, 4-H,
4'-H); 6,89-7,36 (zus. 8H, 4d, 4t, Aromaten-H); 4,71 (1H, d,
J=6,3 Hz, 1'-H); 4,13 (1H, d, J=3,7 Hz, 14-OH, $\uparrow$ D₂O); 1,25;
1,23 (zus. 6H, 2t, Ester-CH₃); 0,65 (3H, t, Ester-CH₃);
restliche aliphatische H zwischen 1,7 und 4,5 ppm.

¹H-NMR (270 MHz, D₅-Pyridin):

12,13; 10,23 (2H, 2br s, NH, $\uparrow$ D₂O); 5,22 (1H, d, J=4,1 Hz,
14-OH, $\uparrow$ D₂O); 4,97 (1H, d, J=6,5 Hz, 1'-H); 4,88 (1H, m,
ein 6-H od. 7-H); 4,59 (1H, m, 14-H); 4,28 (zus. 4H, 2q,
Ester-CH₂); 3,84 (1H, dd, J=5 und 6,5 Hz, 2'-H); 3,76 (1H,
d, J=3,7 Hz, 15-H); 3,70 (2H, q, Ester-CH₂); 3,64 (1H, m,
2-H); 3,51 (1H, br dd, ein 6-H od. 7-H); 3,25 (1H, m, ein
6'-H od. 7'-H); 3,03 (2H, m, ein 6'-H od. 7'-H und ein 6-H
od. 7-H); 2,51-2,80 (5H, m, 1-H, 13-H, ein 6-H od. 7-H, 2H
an C-6' und/oder C-7'); 1,92 (1H, dt, J=4,2 und 14,1 Hz, 13-H);
1,25; 1,23 (zus. 6H, 2t, Ester-CH₃); 0,60 (3H, t, Ester-CH₃);
lt. Integration insgesamt 32 H zwischen 0,55 und 5,25 ppm;
Aromatenbereich von Lösungsmittelsignalen überdeckt.

¹³C-NMR (75,45 MHz, D₆-DMSO):

Das DMSO-Spektrum zeigt insgesamt 41 C-Signale (ein Signal
vom Lösungsmittel überdeckt, s.u.): 3s im Carbonylbereich,
11s und 11d im Aromatenbereich; 1s, 5d, 7t sowie 3q im
Aliphatenbereich (vergl. ¹³C-Daten von 157 und 135).

171,63; 167,30; 167,03 (3s, Ester-C=O); 148,78; 141,07 (2d, C-4, C-4'); 136,67; 135,86 (2s, C-11, C-11'); 133,83 (s, C-12a); 128,28; 128,22 (2s, C-12a', C-12b'); 126,11; 126,00 (2s, C-7b, C-7b'); 121,96; 120,49 (2d, C-10, C-10'); 118,70; 118,15 (2d, C-9, C-9'); 117,90; 117,55 (2d, C-8, C-8'); 111,06; 110,85 (2d, C-11, C-11'); 108,62; 108,59 (2s, C-7a, C-7a'); 101,04 (d, C-1'); 100,07; 95,87 (2s, C-3, C-3'); 66,93 (d, C-14); 59,34; 58,55; 57,73 (3t, Ester-CH₂); 57,10 (s, C-12b); 49,82; 47,88 (2t, C-6, C-6'); 57,88; 52,99; 35,30; 31,71 (4d, C-1, C-2, C-2', C-15); 20,41; 20,08 (2t; C-7, C-7'); 14,70; 14,32; 13,23 (3q, Ester-CH₃)

¹³C-NMR (67,89 MHz, D₅-Pyridin):

Aromatensignale teilweise von Lösungsmittelsignalen überdeckt; 17 C-Signale im Aliphatenbereich: 1s, 5d, 8t, 3q.

172,71; 168,47; 168,14 (3s, Ester-C=O);
68,42 (d, C-14); 60,39; 59,67; 58,88 (3t, Ester-CH₂);
58,73 (s, C-12b); 51,46; 49,33 (2t, C-6, C-6'); 41,45
(t, C-13); 59,86; 54,98; 35,84; 31,90 (4d, C-1, C-2, C-2',
C-15); 21,96; 21,12 (2t, C-7, C-7'); 15,14; 14,80; 13,77
(3q, Ester-CH₃)

Pseudo-2-[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 176

Nach Umesterung von 106 zum ungesättigten Methylester 99 werden 7 mMol (1,98 g) dieser Verbindung in 6 ml frisch destilliertem Malonsäuredimethylester suspendiert und bei Raumtemperatur mit 20 mMol (460 mg) Natrium, gelöst in 20 ml Methanol, versetzt.

Man rührt 10 Minuten und läßt den Ansatz 6-7 Tage unter Licht- und Luftausschluß stehen, wobei das Edukt langsam in Lösung geht, während der Triester 176 auskristallisiert. Man saugt ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol nach und kristallisiert aus dem gleichen Lösungsmittel um.

Ausbeute: 2,62 g (90,3%)

Schmp. (Methanol): 212°C (Zers.)

$R_F = 0,56$ (Essigester)

Analyse: $C_{22}H_{26}N_2O_6$ (414,5)

Ber. C 63.76 H 6.32 N 6.76

Gef. C 63.79 H 6.30 N 6.63

UV (Methanol):

223 (4,52), 278 (3,89), 288 (3,80)

IR:

3360 (N-H), 1740, 1720 (Ester-C=O), 740 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (165°C):

m/e = 414 (M^+), 413 ($M-1$), 383 ($M-OCH_3$) 283 (M -Seitenkette an C-2), 170, 169, 156

Molmassenbestimmung: gemessen: 414,1788

berechnet: 414,1791

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

8,13 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,46 (1H, d, 8-H); 7,39 (1H, d, 11-H); um 7,13 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 4,22 (1H, br m, 12b-H); 3,78; 3,77 (6H, 2s, Ester-CH₃ an C-13); 3,75 (1H, d, $J=5,3$ Hz, 13-H); 3,64 (3H, 2, Ester-CH₃ an C-3); 2,70 (1H, td, $J=4$ und 9 Hz, 3-H_a); um 2,52 (1H, m, 1-H_e); um 2,48 (1H, m, 2-H_a); 1,78 (1H, ddd, $J=4$; 10 und 10,5 Hz, 1-H_a)

^{13}C -NMR (67,89 MHz, $CDCl_3$):

173,03; 169,37; 168,60 (3s, Ester-C=O); 136,24 (s, C-11a); 132,67 (s, C-12a); 127,76 (s, C-7b); 121,60 (d, C-10); 119,51 (d, C-9); 118,05 (d, C-8); 111,24 (d, C-11); 108,15 (s, C-7a);

54,09 (d, C-12b); 52,59; 52,44; 52,09; 51,88; 51,55 (3q, t, d; Ester-CH₃, C-6, C-13); 49,72 (t, C-4); 45,02 (d, C-3); 33,06 (d, C-2); 29,20 (t, C-1); 18,30 (t, C-7)

Normal-2-[Bis-methoxycarbonyl-methyl]-3-methoxycarbonyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]-chinolizin 185

A) Blei(IV)-acetat-Methode:

Zur Lösung von 2 mMol (829 mg) Triester 176 in 70 ml wasserfreier Essigsäure tropft man bei Raumtemperatur innerhalb von 45 Minuten eine Lösung von 2,3 mMol (1,02 g) Blei(IV)-acetat in 60 ml Eisessig, wobei die klare Lösung eine gelbe Farbe annimmt. Man läßt solange reagieren, bis die typische Indol-Absorption im UV-Spektrum verschwunden ist. Danach wird abgekühlt und portionsweise mit NaBH₄ bis zum Auftreten normaler Indol-UV-Absorption versetzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. wird das hellgelbe Öl in 20 ml Methanol aufgenommen, auf 100 g Eis gegossen, mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung auf pH 8 gebracht und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen löst man den resultierenden graugelben Schaum in ca. 5 ml Methanol. In der Kälte kristallisiert 185 nach 8-10 Tagen aus. Zur Umkristallisation ist nur Methanol geeignet.

Ausbeute: 470 mg (56,7%)

B) Polonovsky-Potier-Reaktion:

Eine Lösung von 2,2 mMol (ca. 450 mg) m-Chlorperbenzoesäure in 40 ml CH₂Cl₂ wird langsam zu 2 mMol (829 mg) des Triesters 176, gelöst in 60 ml CH₂Cl₂, getropft. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur gießt man in gesättigte NaHCO₃-Lösung, trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit CH₂Cl₂, trocknet über MgSO₄ und engt i.Vak. ein. Dabei fällt das rohe 176-N-Oxid als gelber Schaum an.

Das N-Oxid wird erneut in 70 ml CH_2Cl_2 gelöst und bei 0°C mit 0,1 Mol (14,2 ml) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Danach läßt man auf Raumtemperatur kommen, rührt ca. 2 Stunden nach, engt i.Vak. ein, nimmt den Rückstand in 50 ml Isopropanol auf und reduziert bei 0°C mit NaBH_4 (UV-Kontrolle). Anschließend wird das Lösungsmittel i.Vak. weitgehend entfernt, der Rückstand in gesättigter NaCl-Lösung suspendiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, getrocknet, erneut eingengt und in Methanol aufgenommen. In der Kälte kristallisiert 185 nach ca. 14 Tagen aus. Das Produkt ist mit dem unter A hergestellten Triester identisch.

Ausbeute: 485 mg (58,5%)

Schmp. (Methanol): $92-95^\circ\text{C}$ (Zers.)

$R_F = 0,68$ (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (414,4)

Ber. C 63.76 H 6.32 N 6.76

Gef. C 63.53 H 6.22 N 6.96

UV (Methanol): Absorptionsmaxima und Extinktionen wie bei 176.

IR:

3420 (N-H); 2820, 2760 (Bohlmann-Banden, wenig intensiv),

1735 (Ester-C=O), 740 (o-disubst. Aromat)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3):

7,82 (1H, br s, NH, $+D_2O$); 7,46 (1H, d, 8-H); 7,30 (1H, d, 11-H); um 7,11 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 3,78; 3,73; 3,70 (9H, 3s, Ester-CH₃); 3,69 (1H, d, 13-H, z.Tl. überdeckt); 3,39 (1H, br d, $J=11,4$ Hz, 12b-H); 3,29 (1H, dd, $J=4,1$ und $11,2$ Hz, 4-H_e); 2,95 (1H, td, $J=4,1$; $11,2$ und $11,5$ Hz, 3-H_a); 2,9-3,1 (2H, m, ein 6-H, ein 7-H); 2,62-2,77 (3H, m, 2-H, ein 6-H, ein 7-H); 2,57 (1H, t, $J=11,2$ Hz, 4-H_a); 2,45 (1H, ddd, $J=2,9$; $3,4$ und $12,7$ Hz, 1-H_e); 1,53 (1H, ddd, $J=11,6$ und $12,6$ Hz, 1-H_a)

^{13}C -NMR (67,89 MHz, CDCl_3):

173,32; 169,10; 168,41 (3s, Ester-C=O); 136,05 (s, C-11a); 133,82 (s, C-12a); 127,16 (s, C-7b); 121,57 (d, C-10); 119,46 (d, C-9); 118,11 (d, C-8); 110,95 (d, C-11); 108,16 (s, C-7a); 58,95 (d, C-12b); 57,88 (t, C-4); 52,94 (d, C-13); 52,54; 52,46; 52,35 (3q, Ester-CH₃); 51,99 (t, C-6); 45,41 (d, C-3); 37,31 (d, C-2); 31,15 (t, C-1); 21,66 (t, C-7)

Reaktion von 99 mit dem Acetessigsäuremethylester-Dianion;
Darstellung der Verbindung 186

Zur Erzeugung des Dianions sind NaH/n-Butyllithium oder LDA gleichermaßen geeignet.

22 mMol NaH (1,06 g einer 50-prozentigen Dispersion in Öl) werden mit n-Hexan ölfrei gewaschen und in ca. 60 ml THF suspendiert. Bei 0°C tropft man 20 mMol (2,2 ml) Acetessigsäuremethylester langsam zu, rührt ca. 30 Minuten bis zum Ende der H_2 -Entwicklung und tropft anschließend bei -20°C 22 mMol n-Butyllithium in n-Hexan so zu, daß die Temperatur nicht über 0°C ansteigt. Nach Zugabe von 12 mMol (3,39 g) 99 in 20 ml THF wird weitere 3 Stunden bei 0°C gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung engt man i.Vak. ein, nimmt in wenig Methanol auf, fällt mit 50 ml Wasser und extrahiert mit Ether bei pH 2 (2N Salzsäure) überschüssigen β -Ketoester, dann bei pH 9 unumgesetztes Edukt sowie Zersetzungsprodukte. 186 ist bei pH 6 durch kontinuierliche Extraktion mit CHCl_3 (Perforator, ca. 3 Stunden) isolierbar. Nach dem Trocknen wird i.Vak. eingeengt, mit wenig Methanol verrührt und abgekühlt, wobei das Produkt über Nacht auskristallisiert. Zur Umkristallisation dient Methanol.

Ausbeute: 1,47 g (47,0%)

Schmp. (Methanol): 176-177°C (Zers.)

$R_F = 0,58$ (Essigester)

Analyse: $C_{19}H_{20}N_2O_2$ (303,4)

Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.08

Gef. C 73.83 H 6.57 N 8.99

UV (Methanol):

223 (4,62), 283 sh (4,24), 289 (4,26), 310 sh (4,15),
320 (4,15);

nach Zugabe von 2N NaOH: 320 (4,34)

IR:

3400 (N-H); 2800, 2760 (Bohlmann-Banden), 1710, 1645 (C=O),
um 1600 (C=C), 745 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (120°C):

$m/e = 308$ (M^+), 307 ($M-1$), 170, 169, 156

Molmassenbestimmung: gemessen: 308,1514 ; 170,0848
berechnet: 308,1499 ; 170,0844

1H -NMR (270 MHz, CD_2Cl_2):

15,6 (ca. 0,25 H, br, 13-OH, $\uparrow D_2O$); 7,86 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$);
7,47 (1H, d, 8-H); 7,31 (1H, d, 11-H); um 7,09 (2H, 2t, 9-H,
10-H); 6,91 (1H, m, 2-H); 5,73 (ca. 0,75 H, s, 14-H der Enol-
form, $\uparrow D_2O$); 3,80 (ca. 0,5 H, m, 14-H₂ der Ketoform, $\uparrow D_2O$);
3,72 (1H, br d, $J=17,5$ Hz, 4-H_e); um 3,52 (1H, m, 12b-H);
2,21 (ca. 0,75 H, s, 16-H₃ der Ketoform); 2,11 (ca. 2,25 H,
s, 16-H₃ der Enolform);

restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,3 und
3,3 ppm.

Reaktion von 99 mit dem Acetondicarbonsäuredimethylester- Dianion; Darstellung der Verbindung 185

Das Dianion kann nur mittels LDA erzeugt werden.

Zu einer Lösung von 80 mmol LDA in 150 ml THF werden 40 mmol
(5,9 ml) Acetondicarbonsäuredimethylester so zugetropft, daß
die Innentemperatur 0°C nicht übersteigt.

Nach Zugabe von 20 mMol (5,64 g) 99, in ca. 80 ml THF gelöst, läßt man 1 Stunde bei 0°C rühren und tropft dann weitere 14 mMol (2,1 ml) Diester bei dieser Temperatur zu. Anschließend wird der Ansatz 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wird bei max. 20°C i.Vak. eingeengt, das rötliche Öl in 25 ml Methanol aufgenommen, mit 100 ml 0,5N Salzsäure versetzt und zur Entfernung des Michael-Addenden mit Ether extrahiert. Hierauf wird mit 2N NaOH auf pH 8 gebracht, das Produktgemisch mit Ether extrahiert und getrocknet. Nach dem Einengen nimmt man in wenig wasserfreiem Methanol auf und kühlt ab, wobei 188 während 3-4 Tagen auskristallisiert. Zur Umkristallisation ist wiederum Methanol am besten geeignet.

Ausbeute: 6,01 g (61,5%) 188·CH₃OH

Schmp. (Methanol): 126-129°C

R_F = 0,54 (Benzol/Methanol 4:1)

Analyse: 188 nimmt Kristall-Methanol auf, das nur sehr schwer entfernbar ist

C₂₄H₂₈N₂O₇·CH₃OH (488,5)

Ber. C 61.46 H 6.60 N 5.74

Gef. C 61.44 H 6.60 N 5.79

UV (Methanol):

223 (4,54), 277 (3,94), 287 (3,84);

nach Zugabe von 2N NaOH: 277 (4,41)

IR:

3400 (N-H), um 1730 (C=O), 735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (170°C):

m/e = 456 (M⁺), 455 (M-1), 425 (M-OCH₃), 397 (M-CO₂CH₃),
283 (M-Seitenkette an C-2), 170, 169, 156

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃):

Es liegt ein Diastereomerengemisch vor; zusätzlich treten Keto-Enol-Tautomere auf.

11,83 (ca. 0,3 H, br, Enol-OH, $\uparrow D_2O$); 8,64; 8,33; 8,15
 (zus. 1H, 3br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,07-7,49 (zus. 4H, Aromaten-H);
 5,06 (ca. 0,3 H, s, olefinisches H der Enolform, $\uparrow D_2O$);
 4,24 (1H, br s, 12b-H); 3,69-3,83 (zus. 9H, 3s, Ester-CH₃);
 3,63 (ca. 1,3 H, s, CH₂ der Ketoform, $\uparrow D_2O$);
 restliche aliphatische H zwischen 2,0 und 3,3 ppm; lt.
 Integration insgesamt 28 H.

Reaktion von 103 mit dem Phenylsulfinylaceton-Dianion; Dar-
stellung der Verbindung 196

A) Phenylsulfinylaceton:

Methyl-phenylthiomethylketon wird aus dem Dianion der
 Thiophenyllessigsäure und Essigsäureethylester nach Lit.
 (264) hergestellt.

Ausbeute: 38%, Lit. (264): 42%

Schmp. (Ethanol): 34-35°C, Lit. (287): 34-35°C

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃):

7,6 (5H, m, Aromaten-H); 3,65 (2H, s, CH₂); 2,3 (3H, s,
CH₃)

Oxidation mit NaIO₄ nach Lit. (288) liefert in glatter
 Reaktion das gewünschte Sulfoxid.

Ausbeute: 86%

Schmp. (CH₂Cl₂/n-Hexan): 75-76°C

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃):

7,6 (5H, m, Aromaten-H); 3,8 (2H, s, CH₂); 2,2 (3H, s,
CH₃)

B) Verbindung 196:

Zur Suspension von 2 mMol (48 mg) ölfreiem NaH in 40 ml
 THF gibt man portionsweise 1,8 mMol (328 mg) Phenylsulfi-
 nylaceton und tropft nach Abklingen der H₂-Entwicklung

1,8 mMol n-Butyllithium in n-Hexan bei -10°C zu, wobei sofort die gelbe Farbe des Dianions auftritt. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 1 mMol (254 mg) Aldehyd 103 in 10 ml THF zugetropft und das Reaktionsgemisch 10 Minuten bei 0°C gerührt. Danach gießt man auf 100 g Eis/10 ml 2N Salzsäure, engt i.Vak. vorsichtig auf die Hälfte des Volumens ein und extrahiert mit CH_2Cl_2 ; die organische Phase ist zu verwerfen. Das Produkt läßt sich bei pH 8 ebenfalls mit CH_2Cl_2 extrahieren. Das nach Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels resultierende farblose Glas liefert beim Verreiben mit Methanol Kristalle, die aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Ausbeute: 90 mg (20,7%)

Schmp. (Methanol): $179-180^{\circ}\text{C}$ (Zers.)

$R_F = 0,49$ (Essigester/Methanol 5:1)

Die Elementaranalyse von 196 liefert keine korrekten Werte.

UV (Methanol):

223 (4,47), 265 (4,09);

nach Zugabe von 2N NaOH: 262 sh(4,04), 282 (4,16), 288 (4,16)

IR:

um 3400 (N-H), um 1720 (C=O), 740 (o-disubst. Aromat);

weitere Absorptionsbanden sind nicht interpretierbar.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

10,77 (1H, br s, NH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); um 7,71 und 7,60 (zus. 5H, m, Aromaten-H, Seitenkette); 7,37 (1H, d, 8-H); 7,29 (1H, d, 11-H); um 7,0 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,09 (1H, d, $J=4,3$ Hz, 13-OH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 4,40 (1H, m, 13-H); 4,17 (2H, AB-Quartett, $J=15,1$ Hz, $\Delta\nu=26,8$ Hz, 16-H₂, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); um 3,35 (2H, m, 12b-H, 4-H, vom H_2O -Signal z.Tl. überdeckt);

restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 1,95 und 3,15 ppm.

Reaktion von 103 mit dem Lithiumcuprat des Acetondimethylhydrazons; Darstellung der Verbindungen 200 und 201

A) Acetondimethylhydrazon:

Ein Gemisch aus 0,2 Mol (14,8 ml) Aceton und 0,3 Mol (22,8 ml) N,N-Dimethylhydrazin (Vorsicht! Abzug, Handschuhe) wird nach vorsichtiger Zugabe von 1 ml Eisessig ca. 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Hydrazon wird durch sorgfältiges Extrahieren mit Ether vom Reaktionswasser abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und über Glaswolle destilliert (Das Lösungsmittel darf keinesfalls am Rotationsverdampfer abgezogen werden: N,N-Dimethylhydrazin ist carcinogen, das gebildete Hydrazon leicht flüchtig).

Ausbeute: 79,3%

Sdp.: 93,5-94,5°C; Lit. (278): 92-95°C

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3):

2,4 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,0 (3H, s, CH_3); 1,9 (3H, s, CH_3)

B) Darstellung des Cuprates und Reaktion mit 103:

5 mMol (550 mg) des unter A hergestellten Hydrazons werden in 20 ml THF gelöst und bei -78°C mit 5 mMol n-Butyllithium in n-Hexan metalliert. Nach 15 Minuten wird eine auf -30°C vorgekühlte Lösung von 2,5 mMol (476 mg) frisch gereinigtem Kupfer(I)-iodid in 2 ml Diisopropylsulfid und 10 ml THF zugetropft. Man erwärmt die goldgelbe klare Cuprat-Lösung in 30 Minuten auf -20°C, in weiteren 10 Minuten auf 0°C und kühlt anschließend wieder auf -70°C ab. Eine Lösung von 2 mMol (505 mg) 103 in 15 ml THF wird innerhalb von 20 Minuten zugegeben. Danach läßt man 2 Stunden bei -70°C rühren und bringt dann langsam auf Raumtemperatur. Die dunkelbraune Reaktionsmischung wird in gesättigte NH_4Cl -Lösung/ NH_4OH (pH 8) gegossen und mehrfach mit CH_2Cl_2 extrahiert.

Man schüttelt die organische Phase so oft mit der $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung, bis sich die wässrige Phase nicht mehr blau färbt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden nochmals mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Den nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. zurückbleibenden gelbbraunen Schaum chromatographiert man rasch an Kieselgel (Essigester/Methanol 1:1). Dabei wird eine hellgelbe ölige Substanz erhalten, die sich nicht kristallisieren läßt.

Ausbeute: ca. 530 mg (75,2%)

C) Hydrolyse des Dimethylhydrazons:

Das unter B hergestellte tetracyclische Dimethylhydrazon wird in 30 ml THF gelöst und unter Rühren in eine Lösung von 3 mmol Kupfer(II)-acetat (600 mg Monohydrat) in 30 ml Wasser gegossen. Im Verlauf von ca. 2 Stunden fällt ein schmutzig grüner Niederschlag aus. Man gießt in 50 ml einer mit NH_4Cl gesättigten wässrigen NH_3 -Lösung und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Nach dem Trocknen wird i.Vak. eingeengt und anschließend mit Methanol verrieben, wobei 200 kristallisiert; Umkristallisation ebenfalls aus Methanol.

Ausbeute: 304 mg (65,3%); 49,1% bezogen auf 103

Schmp. (Methanol): 163-164°C (Zers.)

R_F = 0,17 (Essigester); 0,72 (Essigester/Methanol 1:1)

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (310,4)

Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.03

Gef. C 73.40 H 7.18 N 8.92

UV (Methanol):

223 (4,54), 278 (3,88), 288 (3,79)

IR:

3460 (N-H, O-H sehr breit), 1700 (C=O), 735 (o-disubst. Aromat)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

10,75 (1H, br s, NH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 7,37 (1H, d, 8-H); 7,28 (1H, d, 11-H); um 6,98 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 5,72 (1H, m, 2-H); 5,00 (1H, d, $J=4,8$ Hz, 13-OH, $\uparrow\text{D}_2\text{O}$); 4,38 (1H, m, 13-H); 2,12 (3H, s, 16-H₃);

restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 1,9 und 3,5 ppm.

D) Dehydratisierung zu 201:

0,3 mMol (93 mg) des Hydroxyketons 200 werden in 20 ml Benzol nach Zugabe einiger Kristalle p-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß gekocht (DC-Kontrolle). Nach vollständiger Umsetzung engt man i.Vak. ein, nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf, fällt mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels resultiert ein Feststoff, der aus Methanol umkristallisiert wird.

Ausbeute: 60 mg (68,4%)

In Methanol in Gegenwart von Natriummethanolat (1,5 Äquivalente) kann 200 bei Raumtemperatur ebenfalls dehydratisiert werden.

Ausbeute: 68 mg (77,5%)

Schmp. (Methanol): 185–186°C (Zers.)

R_F = 0,44 (Essigester)

Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (292,4)

Ber. C 78,05 H 6,90 N 9,58

Gef. C 77,88 H 6,79 N 9,47

UV (Methanol):

222 (4,47), 272 (4,42)

IR:

um 3400 (N-H), 1660 (C=O), 1620 (C=C), 735 (o-disubst.

Aromat)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

10,81 (1H, br s, NH, H_2O); 7,39 (1H, d, 8-H); 7,30 (1H, d, 11-H); 7,29 (1H, AX-Dublett, $J=16,3$ Hz, $\Delta\nu=315,5$ Hz, 13-H); um 7,0 (2H, 2t, 9-H, 10-H); 6,47 (1H, m, 2-H); 6,06 (1H, AX-Dublett, $J=16,3$ Hz, $\Delta\nu=315,5$ Hz, 14-H); 3,63 (1H, br d, $J=15,1$ Hz, 4-H_e); 3,48 (1H, br d, $J=10,9$ Hz, 12b-H); 2,26 (3H, s, 16-H₃);

restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,2 und 3,3 ppm.

16 α -Methoxycarbonyl-17 β -hydroxy-17 α ,19 α (3-methoxycarbonyl-2-hydroxyprop-2-eno)-3-epiallo-Yohimban 206

A) Mit Natriummethanolat als Base nach Lit. (132):

Zu 4 mMol (1 g) des Aldehyds 103, gelöst in 125 ml wasserfreiem Methanol, gibt man 4 mMol (0,43 ml) Acetessigsäuremethylester und ca. 12 mMol (280 mg) Natrium in 25 ml Methanol. Unter N_2 -Atmosphäre wird anschließend 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, abgekühlt, mit Eisessig neutralisiert, i.Vak. eingeengt, in 50 ml CHCl_3 aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach mehrfacher Extraktion mit einprozentiger NaOH neutralisiert man erneut (Eisessig), bringt mit NaHCO_3 auf pH 8 und extrahiert mit CHCl_3 . Nach dem Trocknen engt man i.Vak. ein, rührt den farblosen Feststoff 30 Minuten in 25 ml Methanol bei ca. 50°C und saugt ab. Aus dem Filtrat läßt sich das Stereoisomere 205 isolieren. Verbindung 206 ist jedoch in Methanol weitgehend unlöslich. Zur Reinigung wird das Produkt in heißem CHCl_3 gelöst und bis zur Trübung mit n-Hexan versetzt.

Ausbeute: 300 mg (16,1%) 206 ; 75 mg (3,8%) 205· CH_3OH

Schmp. ($\text{CHCl}_3/\text{n-Hexan}$): $248\text{--}249^\circ\text{C}$ (Zers.) für 206; Lit. (132): $280\text{--}290^\circ\text{C}$ für 203

R _F -Werte:	Essigester	Benzol/Methanol 4:1
<u>206</u>	0,56	0,44
<u>205</u>	0,1	0,4

205 und 206 zeigen positive Reaktionen mit FeCl₃-Lösung (Blauviolett-Färbung).

B) Mit Benzyltrimethylammoniumhydroxid (Triton B) als Base:

Ein Gemisch aus 4 mMol (1 g) 103 in 125 ml Methanol, 4 mMol (0,43 ml) Acetessigsäuremethylester sowie ca. 4 mMol (1,7 ml) Triton B (40% in Methanol) wird bis zur vollständigen Umsetzung des Eduktes 103 unter Rückfluß erhitzt (N₂, DC-Kontrolle, Zeitbedarf ca. 4-5 Stunden). Laut DC-Analyse bilden sich hier erheblich weniger Neben- bzw. Zersetzungsprodukte. Verbindung 205 wird durchlaufen, ist jedoch gegen Ende der Reaktion nur in Spuren vorhanden. Das Reaktionsgemisch wird wie bei A aufgearbeitet.

Die isolierte Verbindung ist mit dem Reaktionsprodukt 206 von A identisch.

Ausbeute: 570 mg (30,6%) 206

Schmp. (CHCl₃/n-Hexan): 245-246°C (Zers.)

Analyse: C₂₆H₃₀N₂O₆ (466,5)

Ber. C 66.94 H 6.48 N 6.00

Gef. C 66.69 H 6.54 N 5.86

UV (Methanol):

224 (4,52), 260 (4,06), 287 sh (3,84);

nach Zugabe von 2N NaOH: 278 (4,28)

IR:

3400 (N-H); 2810, 2760 (Bohlmann-Banden), 1730 (Ester-C=O),

1650 (β-Ketoester in Enolform, H-Brücke), 1610 (C=C),

740 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (200°C):

$m/e = 466 (M^+)$, 435 ($M-OCH_3$), 407 ($M-CO_2CH_3$), 170, 169, 156; andere Peaks wie in Lit. (132) angegeben.

Die häufig zu beobachtenden Fragmente mit den Massenzahlen 170, 169, 156 sind typisch für Indolalkaloide mit Klasse-I-Skelett (s. Kap. 2.1.)(224,289,290).

 1H -NMR (270 MHz, D_6 -DMSO):

12,09 (1H, s, 23-OH, $\uparrow D_2O$); 10,73 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,34 (1H, d, 9-H); 7,26 (1H, d, 12-H); um 6,98 (2H, 2t, 10-H, 11-H); 5,13 (1H, s, 17-OH, $\uparrow D_2O$); 3,75; 3,73 (zus. 6H, 2s, Ester-CH₃); 3,33 (1H, br d, $J=11$ Hz, 3-H); 3,20 (1H, AX-Dublett, $J=19,3$ Hz, $\Delta v=275$ Hz, ein 22-H); 3,03 (1H, d, $J=13$ Hz, 16-H_a); 2,18 (1H, AX-Dublett, $J=19,3$ Hz, $\Delta v=275$ Hz, ein 22-H); restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 1,4 und 3,1 ppm.

 1H -NMR (270 MHz, D_5 -Pyridin):

12,69 (1H, s, 23-OH, $\uparrow D_2O$); 11,79 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,69 (1H, d, 9-H); 7,34 (1H, d, 12-H); um 7,21 (2H, m, 10-H, 11-H); 3,93 (1H, AX-Dublett, $J=19,2$ Hz, ein 22-H); um 3,7 (1H, br d, 3-H_a, z.Tl. überdeckt); 3,67 (3H, s, Ester-CH₃); 3,54 (1H, d, $J=13,1$ Hz, 16-H_a); 3,29 (3H, s, Ester-CH₃); um 3,12 (1H, m, 20-H); 2,94 (1H, m, 19-H); 2,40 (1H, br d, $J=13,5$ Hz, 14-H_e); 1,96 (1H, ddd, $J=5,2$ und $13,5$ Hz, 14-H_a, z.Tl. überdeckt);

das 17-OH ist nicht zweifelsfrei identifizierbar.

 ^{13}C -NMR (67,89 MHz, D_6 -DMSO):

174,39; 172,53; 171,66 (3s, Ester-C=O, C-23); 136,47 (s, C-13); 135,77 (s, C-2); 127,15 (s, C-8); 120,85 (d, C-11); 118,79 (d, C-10); 117,91 (d, C-9); 111,41 (d, C-12); 107,09 (s, C-7); 100,83 (s, C-24); 70,29 (s, C-17); 55,70 (t); 55,00 (d, C-3); 53,38 (t); 52,45; 52,18; 51,94; 38,88; 38,54; 36,83 (t, C-22); 33,66 (d, C-20); 32,40 (t, C-14); 31,41 (d, C-15); 21,95 (t, C-6)

16 α -Methoxycarbonyl-17 α -hydroxy-17 β ,19 β (3-methoxycarbonyl-2-hydroxyprop-2-eno)-pseudo-Yohimban 205

A) Darstellung von 205 nach Lit. (132):

Eine Lösung von 4 mMol (1 g) Aldehyd 103 in 80 ml Methanol wird nach Zugabe von 12 mMol (1,3 ml) Acetessigsäuremethylester und 5 mMol (115 mg) Natrium in 10 ml Methanol 3 Stunden unter Rückfluß gekocht (N₂-Atmosphäre). Laut DC-Analyse bilden sich 205 und 206 im Verhältnis von ungefähr 2:1. Man arbeitet, wie bei der Darstellung von 206 angegeben, auf und erhält einen farblosen Schaum. Das Substanzgemisch wird in 50 ml Methanol ca. 30 Minuten bei 50°C gerührt. Anschließend wird vom unlöslichen 206 abfiltriert und auf ca. 20 ml eingeeengt, wobei 205 in der Kälte auskristallisiert.

Ausbeute: 280 mg (14%) 205·CH₃OH ; 112 mg (6%) 206

Schmp. (Methanol): 201°C (Zers.) für 205; Lit. (132):
211-214°C für 202 (aus Methanol)

Analyse:

205 kristallisiert mit einem Mol Kristall-Methanol, das nur schwer entfernbar ist.



Ber. C 65.05 H 6.87 N 5.62

Gef. C 64.99 H 6.58 N 5.86

UV (Methanol):

223 (4,50), 260 (4,05), 287 sh (3,84);

nach Zugabe von 2N NaOH: 278 (4,28)

IR:

3400 (N-H), 1730 (Ester-C=O), 1650 (β -Ketoester in Enolform, H-Brücke), 1610 (C=C), 735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (150°C):

m/e = 466 (M⁺), 435 (M-OCH₃), 407 (M-CO₂CH₃), 170, 169, 156; andere Peaks wie in Lit. (132) angegeben.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{D}_5\text{-Pyridin}$):

12,50 (1H, s, 23-OH, $\text{+D}_2\text{O}$); 11,45 (1H, br s, NH, $\text{+D}_2\text{O}$); 4,60 (1H, br m, 3-H); 3,68; 3,64 (zus. 6H, 2s, Ester-CH₃); 3,30 (1H, 2, 17-OH, $\text{+D}_2\text{O}$); 3,13 (1H, AK-Dublett, $J=17,4$ Hz, $\Delta\nu=92$ Hz, ein 22-H); 2,96 (1H, dd, $J=3,6$ und $10,1$ Hz, 21-H_e); 2,84 (1H, dd, $J=10,1$ und $11,1$ Hz, 21-H_a); 2,79 (1H, AK-Dublett, $J=17,4$ Hz, $\Delta\nu=92$ Hz, ein 22-H); 2,64 (1H, d, $J=12,6$ Hz, 16-H_a); 2,35 (1H, m, 19-H); 1,9-2,05 (2H, m, 15-H, 18-H); 1,68 (1H, ddd, $J=5,1$ und 12 Hz, 14-H_a); das 14-H_e liegt als Multipllett zwischen 2,74 und 2,84 ppm; 1,51 (1H, m, 20-H_a); 1,45 (1H, dd, $J=3,5$ und $12,4$ Hz, 18-H); die Wasserstoffe der Ethano-Brücke, 5-H₂ und 6-H₂, liegen als Multipletts bei 2,54 (1H) sowie zwischen 3,05 und 3,35 ppm (3H); die Aromaten-H sind z.Tl. von Lösungsmittelsignalen überdeckt.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75,45 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$):

171,90; 171,09; 168,81 (3s, Ester-C=O und C-23); 135,97 (s, C-13); 134,60 (br s, C-2); 127,40 (s, C-8); 120,43 (d, C-11); 118,39 (d, C-10); 117,56 (d, C-9); 111,43 (d, C-12); 106,50 (s, C-7); 105,48 (s, C-24); 68,32 (s, C-17); . . . 53,71 (d, C-3); . . . 16,85 (t, C-6); die restlichen Signale im Aliphatenbereich sind sehr breit und daher nicht interpretierbar.

B) Epimerisierung zu 206 nach Lit. (132):

Man löst 0,2 mMol (100 mg) 205-CH₃OH in 50 ml wasserfreiem Methanol, gibt 0,22 mMol (5 mg) Natrium in 0,5 ml Methanol zu und erhitzt 18 Stunden unter Rückfluß, wobei sich 205 glatt in 206 umwandelt (DC-Kontrolle). Nach Neutralisation mit Eisessig wird eingengt, in 20 ml Wasser suspendiert, mit NaHCO_3 auf pH 8 gebracht und mit CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. resultiert ein Öl, das nach Verreiben mit Methanol schnell Kristalle liefert.

Ausbeute: 64 mg (68,6%); Lit. (132): 19% 203

Schmp.: 247-248°C (Zers.)

Die isolierte Verbindung ist mit 206 identisch.

19β-(3-Oxobutansäuremethylester-2-yl)-17-hydroxy-17-methyl-18-oxa-3-epiallo-Yohimban 207

Zur Lösung von 2 mMol (505 mg) Aldehyd 103 in 10 ml wasserfreiem DMF gibt man 10 mMol (1,1 ml) Acetessigsäuremethylester sowie 5 mMol (560 mg) Kalium-tert.-butylat und rührt ca. 2 Stunden bei Raumtemperatur, bis 103 fast vollständig umgesetzt ist (DC-Kontrolle). Bei längeren Reaktionszeiten setzen Folgereaktionen zu einem komplexen Produktgemisch ein. Man gießt auf Eis, säuert mit wässriger Zitronensäurelösung vorsichtig auf pH 3 an und extrahiert überschüssiges Reagenz mit CH₂Cl₂. Anschließend wird auf pH 7-8 eingestellt (NaHCO₃), mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert, getrocknet und i.Vak. eingengt. Den öligen Rückstand löst man in Essigester und filtriert rasch über eine kurze Kieselgelsäule, um polare Verunreinigungen sowie DMF-Spuren abzutrennen. Man engt erneut ein, verreibt mit wenig Methanol und saugt von den gebildeten Kristallen ab; Umkristallisation aus Methanol.

Ausbeute: 610 mg (59,0%) 207·CH₃OH

Schmp. (Methanol): 146-147°C (Zers.),

(CHCl₃/n-Hexan): 147-148°C (Zers.)

R_F = 0,68 (Essigester); positive Reaktionen mit FeCl₃- und 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung

Analyse: 207 kristallisiert mit einem Mol Methanol, das nur durch verlustreiches Umkristallisieren aus CHCl₃/n-Hexan weitgehend entfernbare ist.

C₂₆H₃₂N₂O₇·CH₃OH (516,6)

Ber. C 62.78 H 7.02 N 5.42

Gef. C 62.60 H 6.91 N 5.58

$C_{26}H_{32}N_2O_7$ (484,5)

Ber. C 64.45 H 6.66 N 5.78

Gef. C 64.28 H 6.53 N 5.69

UV (Methanol):

223 (4,56), 277 (3,91), 287 sh (3,83)

IR:

3400 (N-H); 2810, 2770 (Bohlmann-Banden), 1690-1735 (C=O, breit, überlagerte Banden), 735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (140°C):

m/e = 484 (M^+), 466 ($M-H_2O$), 369 (M-Seitenkette an C-19), 368, 351, 350, 170, 169, 156

1H -NMR (300 MHz, D_6 -DMSO):

10,72 (1H, s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,35 (1H, d, 9-H); 7,28 (1H, d, 12-H); um 6,98 (2H, 2t, 10-H, 11-H); 6,1 und 5,93 (zus. 1H, 2br s, Intensitätsverhältnis 5,7:1, 17-OH, $\uparrow D_2O$); 4,68 (1H, dd, J=2,3 und 11,3 Hz, 19-H); 3,75; 3,70 (zus. 6H, 2s, Ester-CH₃); 3,69 (1H, d, J=11,3 Hz, 24-H); 3,37 (1H, br d, J=12 Hz, 3-H); 3,05 (1H, d, J=12,5 Hz, 16-H_a); 2,25 (3H, s, 26-H₃); um 2,1 (1H, m, 20-H_e); 2,05 (1H, br d, 14-H_e); 1,57 (1H, ddd, J=4; 12 und 13 Hz, 14-H_a); 1,39 und 1,37 (zus. 3H, 2s, 22-H₃); restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,5 und 3,0 ppm.

^{13}C -NMR (67,89 MHz, D_6 -DMSO):

202,41 (s, C-25); 171,66; 167,57 (2s, Ester-C=O); 136,50 (s, C-13); 135,95 (s, C-2); 127,20 (s, C-8); 120,78 (d, C-11); 118,75 (d, C-10); 117,90 (d, C-9); 111,39 (d, C-12); 107,05 (s, C-7); 95,44 (s, C-17); 69,63 (d, C-19); 60,87 (d, C-24); 54,29 (d, C-3); 53,32; 52,92; 52,00; 49,67; 49,22 (2q, 2t, d, C-5, C-16, C-21, Ester-CH₃); 35,10 (d, C-20); 32,92 (t, C-14); 30,82; 29,61 (2q, C-22, C-26); 28,52 (d, C-15); 22,00 (t, C-6)

16-Methoxycarbonyl-17,19 α -dihydroxy-allo-Yohimb-16-en 208;
16-Methoxycarbonyl-17-hydroxy-19 α (3-Oxobutansäuremethyl-
ester-2-yl)-allo-Yohimb-16-en 209

A) Darstellung der Verbindung 208:

4,4 mMol NaH (ca. 211 mg einer 50-prozentigen Dispersion in Öl) werden mit n-Hexan ölfrei gewaschen und in ca. 40 ml THF suspendiert. Während 30 Minuten tropft man bei 0°C 4 mMol (0,43 ml) Acetessigsäuremethylester zu, nach Abklingen der H₂-Entwicklung eine Lösung von 4 mMol (1 g) reinstem Aldehyd 103 in 20 ml THF. Bei 60°C werden weitere 4 mMol des β -Ketoesters zugetropft. Anschließend kocht man ca. 3 Stunden unter Rückfluß und läßt dann langsam auf Raumtemperatur kommen (DC-Kontrolle !). Nach Neutralisation mit Eisessig wird i.Vak. eingeengt, in CHCl₃ aufgenommen, mit einprozentiger wässr. NaOH extrahiert, neutralisiert (Eisessig) und auf pH 8 eingestellt (NaHCO₃). Nach erneuter Extraktion mit CHCl₃ wird getrocknet, i.Vak. eingeengt und das resultierende Öl mit Methanol zur Kristallisation gebracht; Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel.

Ausbeute: 430 mg (29,2%)

Schmp. (Methanol): 206-207°C (Zers.)

R_F = 0,64 (Essigester); positive Reaktion mit FeCl₃-Lösung
 (Blaufärbung)

Analyse: C₂₁H₂₄N₂O₄ (368,4)

Ber. C 68.46 H 6.57 N 7.60

Gef. C 68.19 H 6.50 N 7.42

UV (Methanol):

224 (4,54), 263 (4,05), 288 (3,86)

IR:

3400 (N-H); 2810, 2750 (Bohlmann-Banden, wenig intensiv),
 1650 (β -Ketoester in der Enolform, H-Brücke), 1610 (C=C),
 735 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (150°C):

$m/e = 368$ (M^+), 350 ($M-H_2O$), 337 ($M-OCH_3$), 309 ($M-CO_2CH_3$),
292 ($M-H_2O$, $-CO_2CH_3$), 170, 169, 156

1H -NMR (270 MHz, D_6 -DMSO):

12,15 (ca. 0,8 H, s, 17-OH, $\dagger D_2O$); 10,72 (1H, br s, NH, $\dagger D_2O$); 7,34 (1H, d, 9-H); 7,28 (1H, d, 12-H); um 6,96 (2H, 2t, 10-H, 11-H); 4,95 (1H, d, $J=5,5$ Hz, 19-OH, $\dagger D_2O$); 4,11 (1H, m, 19-H_a, Signalbreite 1/3 über Signalfuß: ca. 30 Hz); 3,83 (3H, s, Ester-CH₃); 3,41 (1H, dd, $J=1,7$ und 11,2 Hz, 21-H_e); 3,17 (1H, br d, $J=12$ Hz, 3-H); 2,60 (1H, dd, $J=6$ und 18 Hz, pseudoeq. 18-H); 2,35 (1H, dd, $J=3,2$ und 11,2 Hz, 21-H_a); 2,21 (1H, dd, $J=10$ und 18 Hz, pseudoax. 18-H); 1,58 (1H, br d, $J=10$ Hz, 20-H); 1,15 (1H, ddd, $J=12$ Hz, 14-H_a)

^{13}C -NMR (67,89 MHz, D_6 -DMSO):

171,93; 170,63 (2s, Ester-C=O, C-17); 136,04 (s, C-13); 135,56 (s, C-2); 126,66 (s, C-8); 120,25 (d, C-11); 118,22 (d, C-10); 117,37 (d, C-9); 110,92 (d, C-12); 106,19 (s, C-7); 101,13 (s, C-16); 61,30 (d, C-19); 59,85 (d, C-3); 54,50; 52,80 (2t, C-5, C-21); 51,69 (q, Ester-CH₃); 40,91 (d, C-20); 38,72 (t, C-18); 33,83; 33,43 (2d, C-14, C-15); 21,48 (t, C-6)

B) Isolierung des Diesters 209:

Nach der Extraktion des Hauptproduktes 208 mit NaOH destilliert man das Lösungsmittel ($CHCl_3$) i.Vak. ab und chromatographiert den Rückstand mit Essigester an Kieselgel, wobei sich 209 als am wenigsten polare Komponente quantitativ abtrennen läßt. Man engt i.Vak. ein und nimmt das gelbe Öl in wenig Methanol auf. Nach ca. 14 Tagen (Tiefkühlschrank) kristallisiert das Produkt in hellgelben Nadeln.

Ausbeute: 35 mg (1,9%)

Schmp.: 154°C (Zers.)

$R_F = 0,85$ (Essigester); positive Reaktionen mit $FeCl_3$ - und 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung

Analyse: $C_{26}H_{30}N_2O_6$ (466,5)

Ber. C 66.94 H 6.48 N 6.00

Gef. C 66.71 H 6.55 N 5.90

UV (Methanol):

224 (4,51), 260 (4,03), 288 sh (3,75)

IR:

3400 (N-H); 2820, 2760 (Bohlmann-Banden, wenig intensiv), 1700-1735 (C=O, überlagerte Banden), 1650 (β -Ketoester in der Enolform, H-Brücke), 740 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (150°C):

m/e = 466 (M^+), 351 (M-Seitenkette an C-19)

1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

12,15 (ca. 0,8 H, s, 17-OH, $\dagger D_2O$); 7,70 (1H, br s, NH, $\dagger D_2O$); 7,41 (1H, d, 9-H); 7,24 (1H, d, 12-H); um 7,05 (2H, 2t, 10-H, 11-H); 3,79; 3,70 (zus. 6H, 2s, Ester-CH₃); 3,26 (1H, br d, $J=11$ Hz, 3-H); 2,98 (1H, dd, $J=2$ und 13,5 Hz, 21-H_e); 2,48 (1H, dd, $J=3$ und 13,5 Hz, 21-H_a); 2,18 (3H, s, 25-H₃); 1,80 (1H, br d, $J=11$ Hz, 20-H); 1,48 (1H, ddd, $J=12$ Hz, 14-H_a)

17-Oxo-allo-Yohimb-18-en 210

Man erhitzt 0,5 mmol (184 mg) 208 ca. 30 Sekunden auf 210°C, wobei das Edukt unter Gasentwicklung schmilzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in wenig Methanol gelöst und abgekühlt. Das nach einiger Zeit ausfallende Enon 210 wird abgesaugt und unter Zusatz von wenig Aktivkohle aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 100 mg (68,4%)

Schmp. (Methanol): 204-205°C (Zers.)

$R_F = 0,47$ (Essigester)

Analyse: $C_{19}H_{20}N_2O$ (292,4)

Ber. C 78.05 H 6.90 N 9.58

Gef. C 77.88 H 6.99 N 9.42

UV (Methanol):

225 (4,57), 277 (3,87), 289 (3,76)

IR:

um 3350 (N-H), Bohlmann-Banden undeutlich, 1650 (C=O),
C=C-Bande überlagert, 740 (o-disubst. Aromat)

Massenspektrum (150°C):

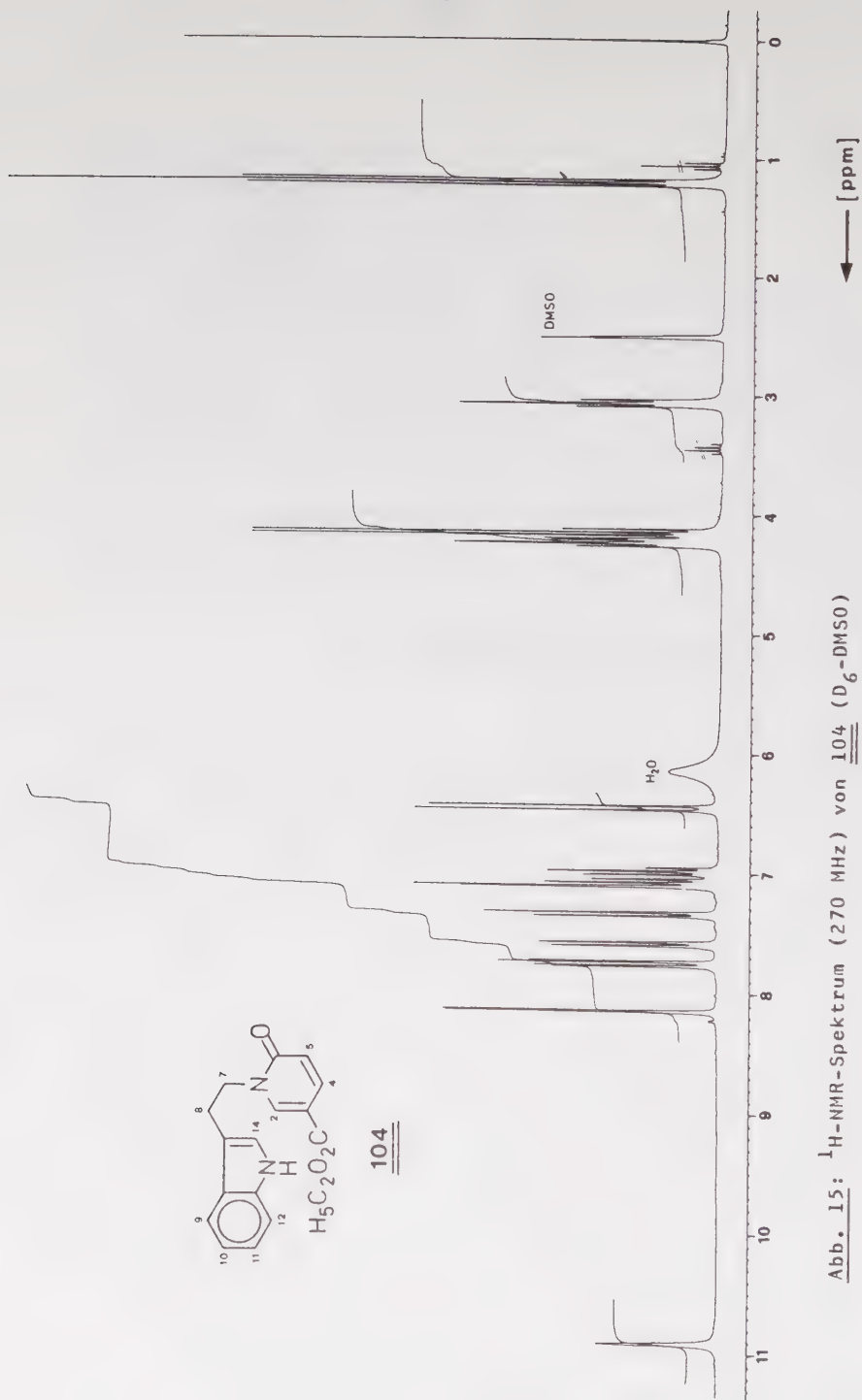
$m/e = 292 (M^+)$, 291 ($M-1$), 170, 169

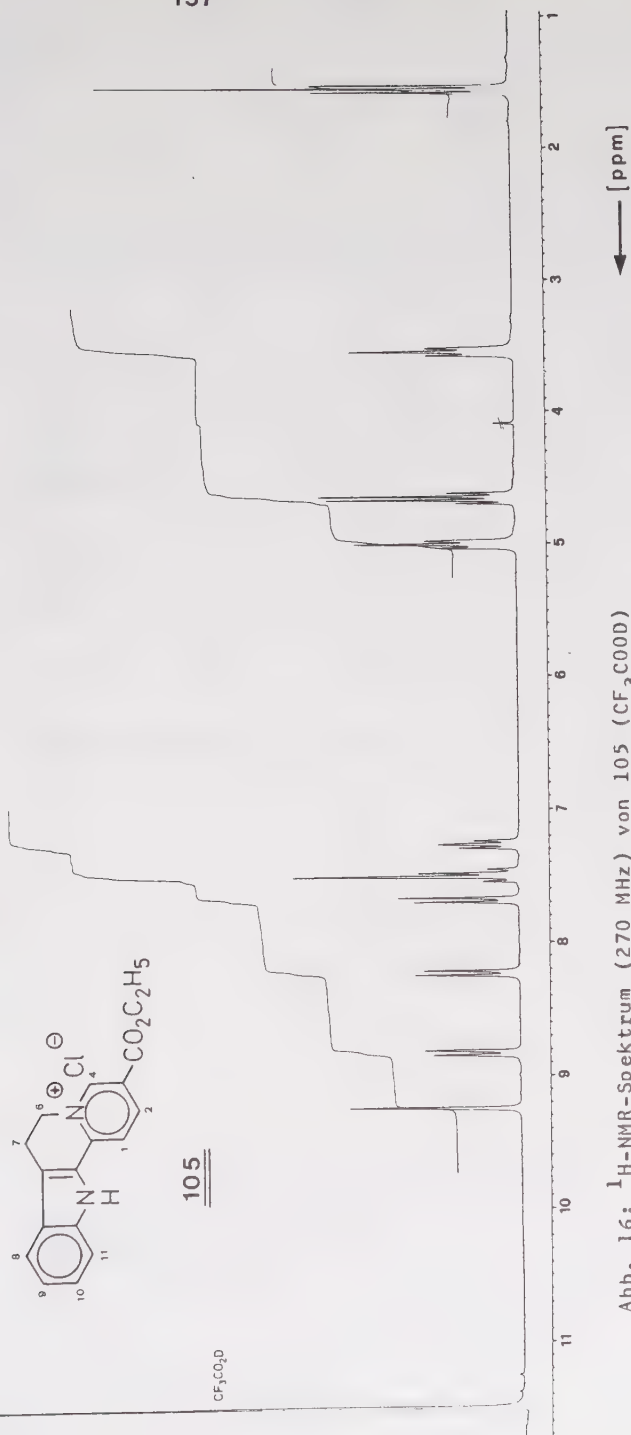
1H -NMR (270 MHz, $CDCl_3$):

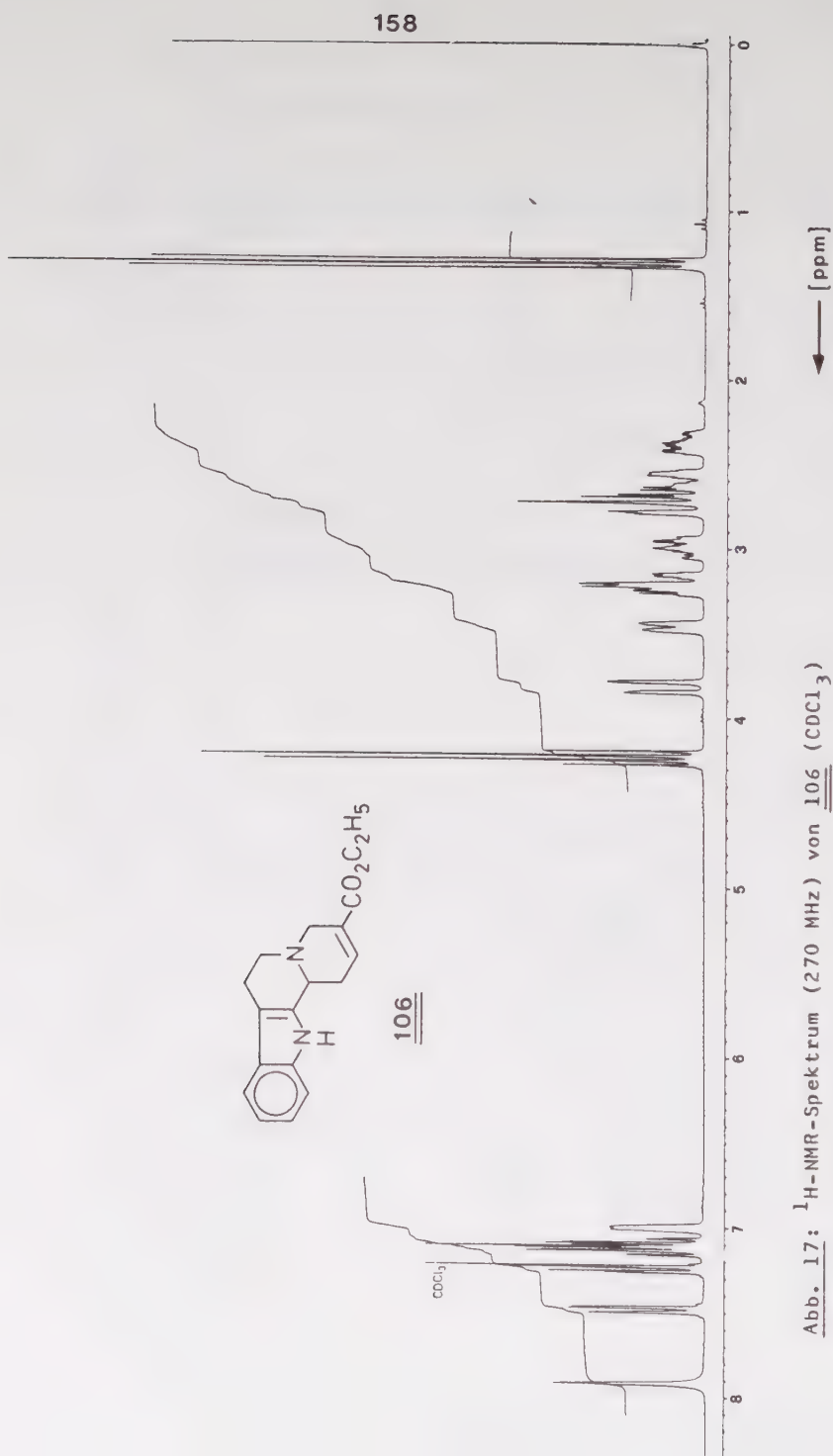
7,94 (1H, br s, NH, $\uparrow D_2O$); 7,37 (1H, d, 9-H); 7,20 (1H, d, 12-H); um 7,02 (2H, 2t, 10-H, 11-H); 6,82 (1H, dt, $J=1,8$ und 10,2 Hz, 19-H); 5,94 (1H, dd, $J=2,8$ und 10,2 Hz, 18-H); 3,22 (1H, br d, $J=11$ Hz, 3-H); 1,81 (1H, ddd, $J=4$ und 13 Hz, 14-H_e); 1,69 (1H, ddd, $J=11$; 12 und 13 Hz, 14-H_a);
restliche aliphatische H als Multipletts zwischen 2,3 und 3,1 ppm.

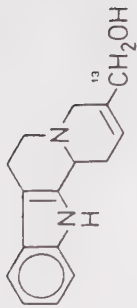
Die 1H -NMR-Angaben stimmen mit denen in Lit. (116) überein.

12.3. Spektrenanhang (^1H -NMR-Spektren)







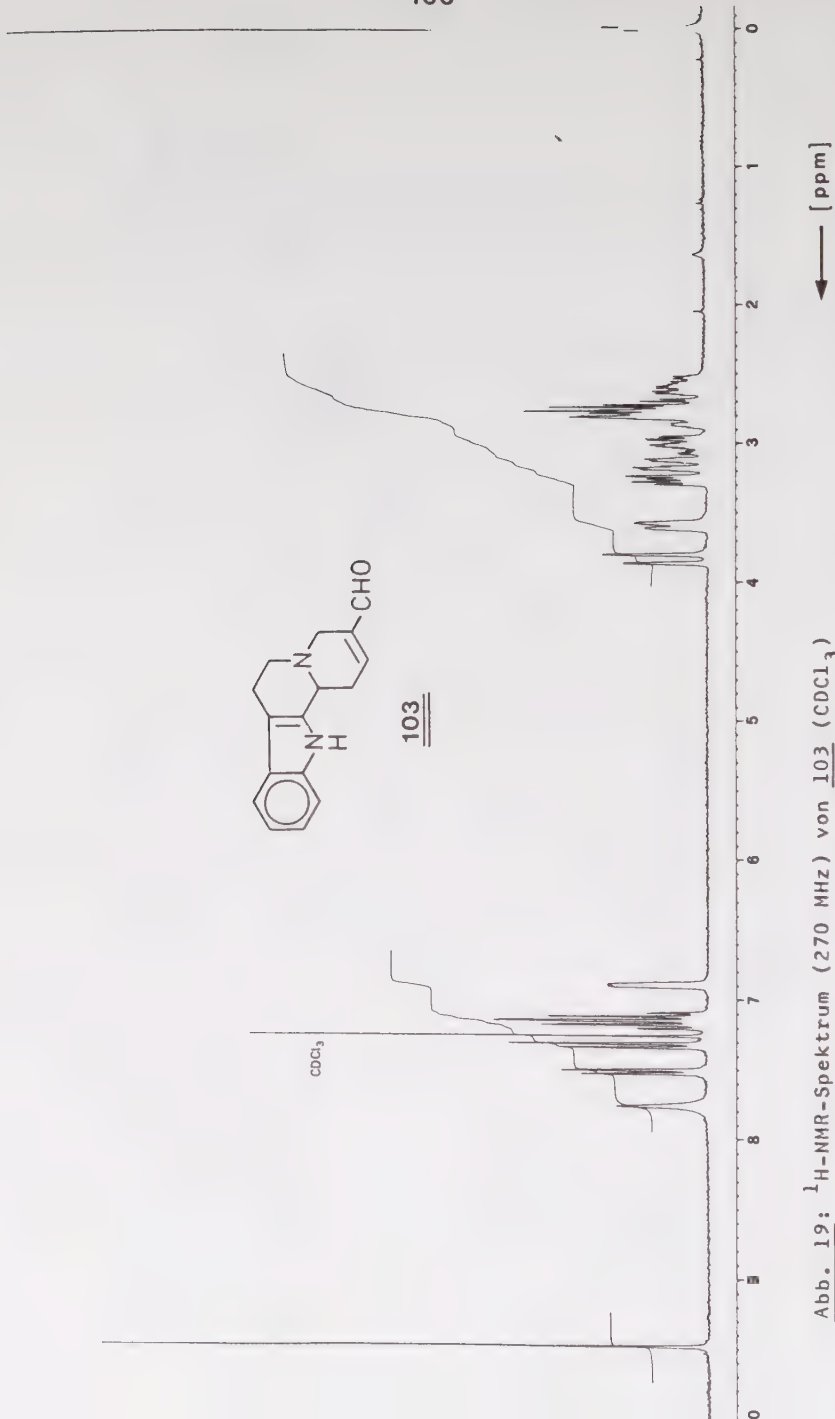


DMSO

H₂O

Abb. 18: ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) von 102 (D₆-DMSO)

← [ppm]



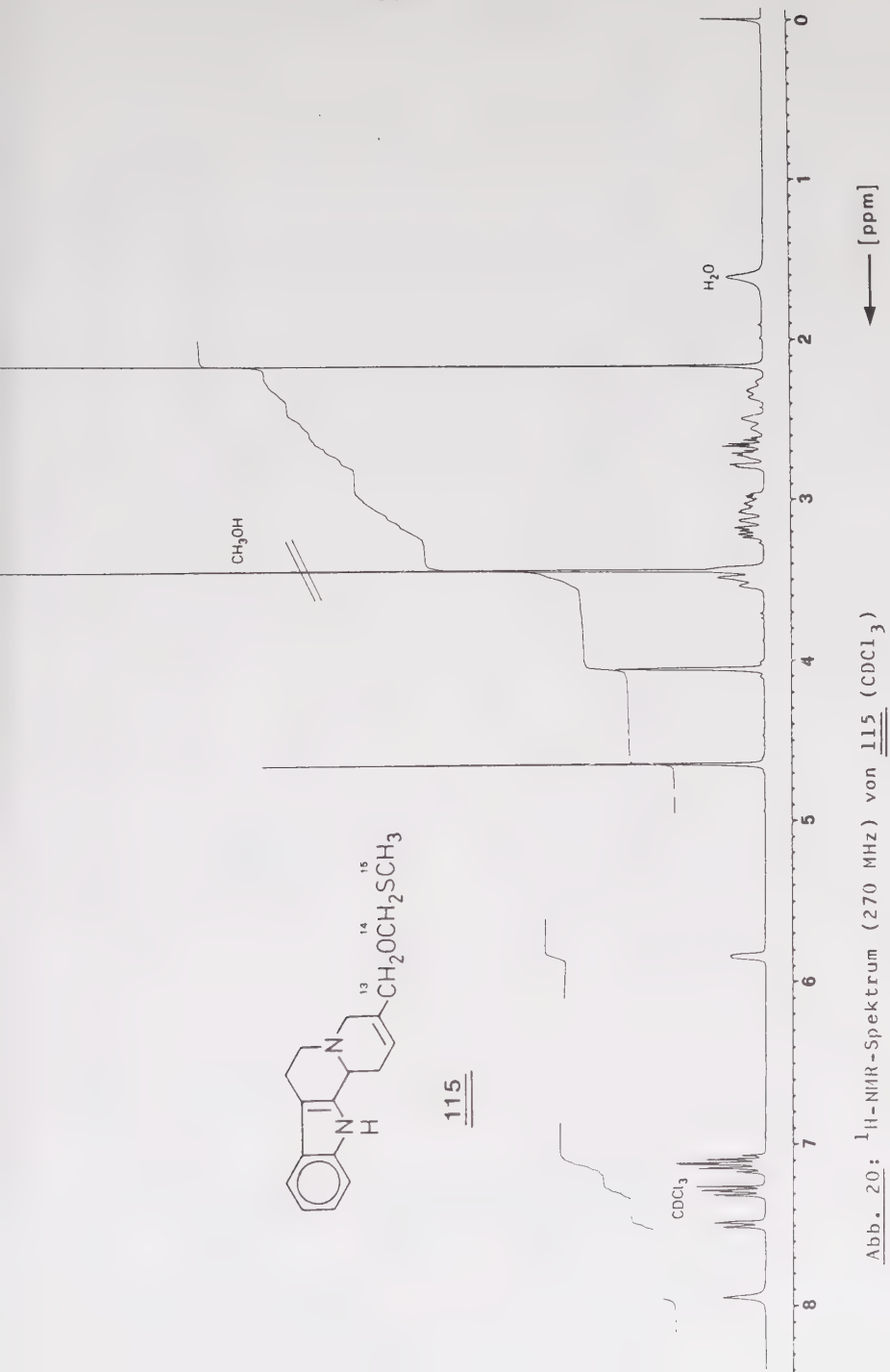
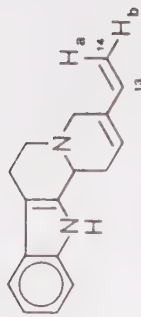
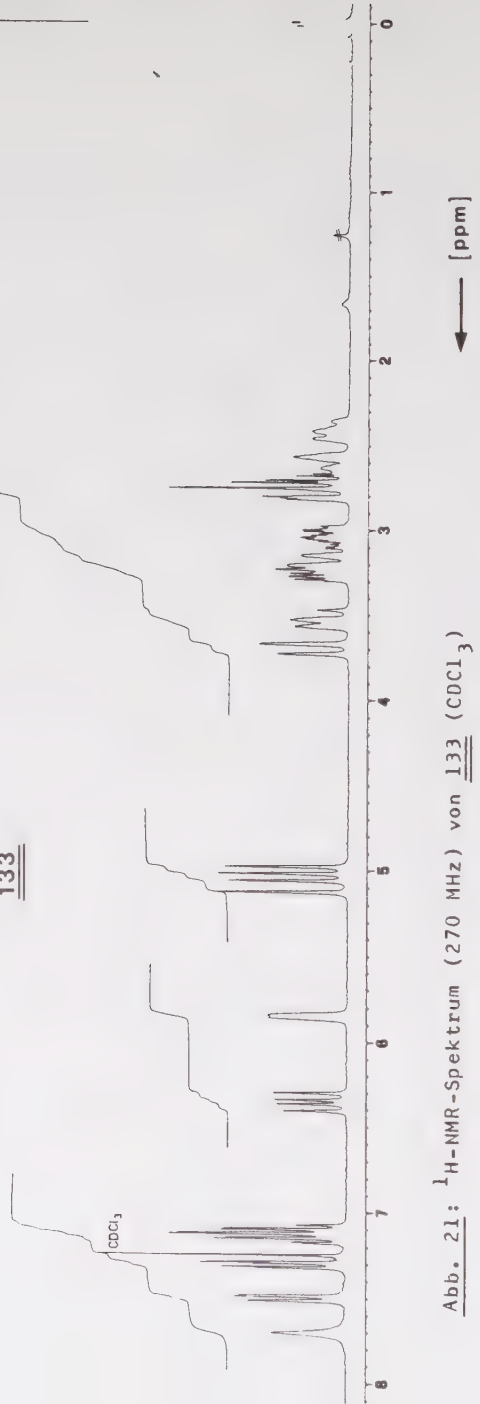


Abb. 20: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (270 MHz) von **115** (CDCl_3)

133Abb. 21: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (270 MHz) von 133 (CDCl_3)

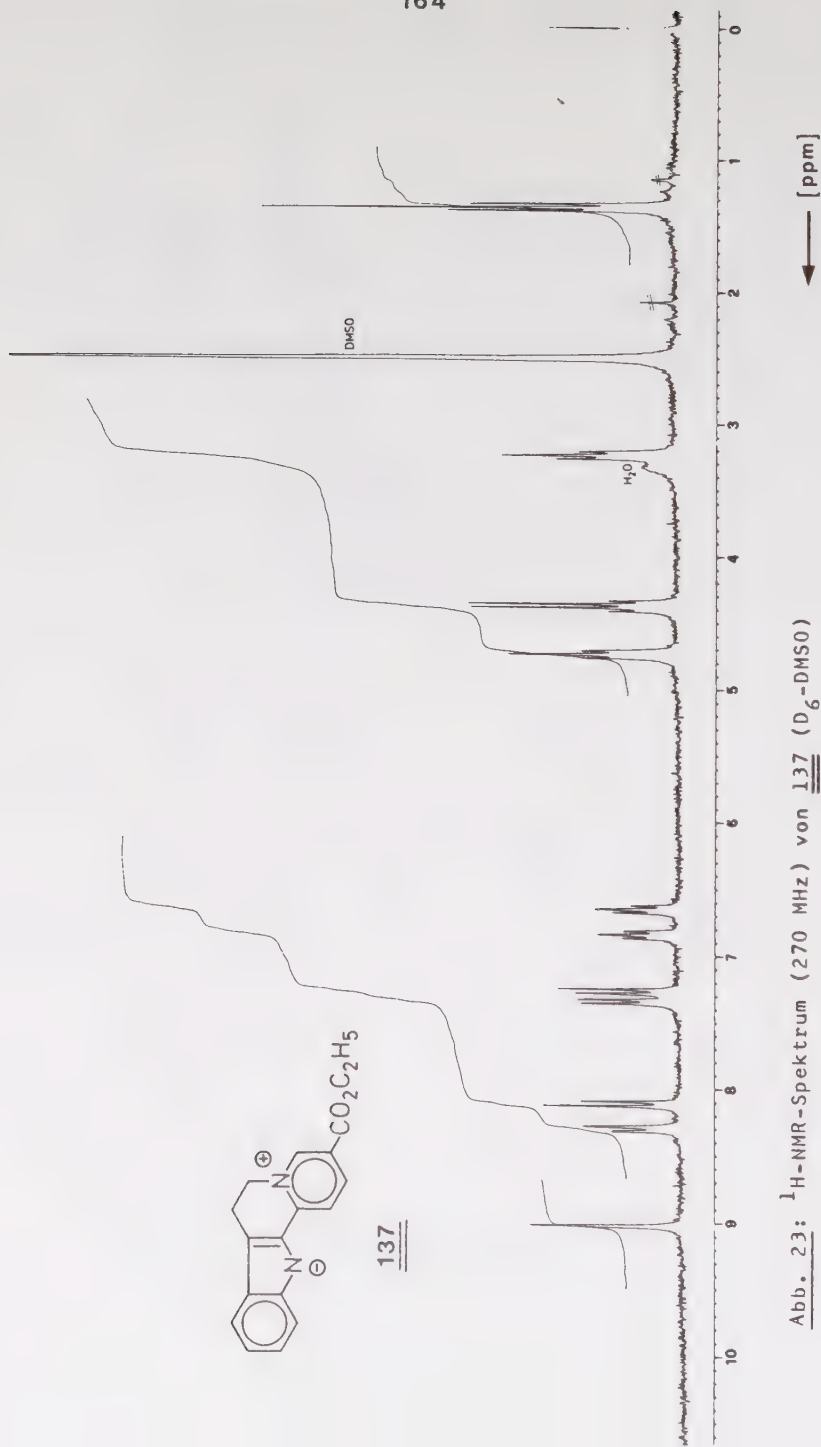
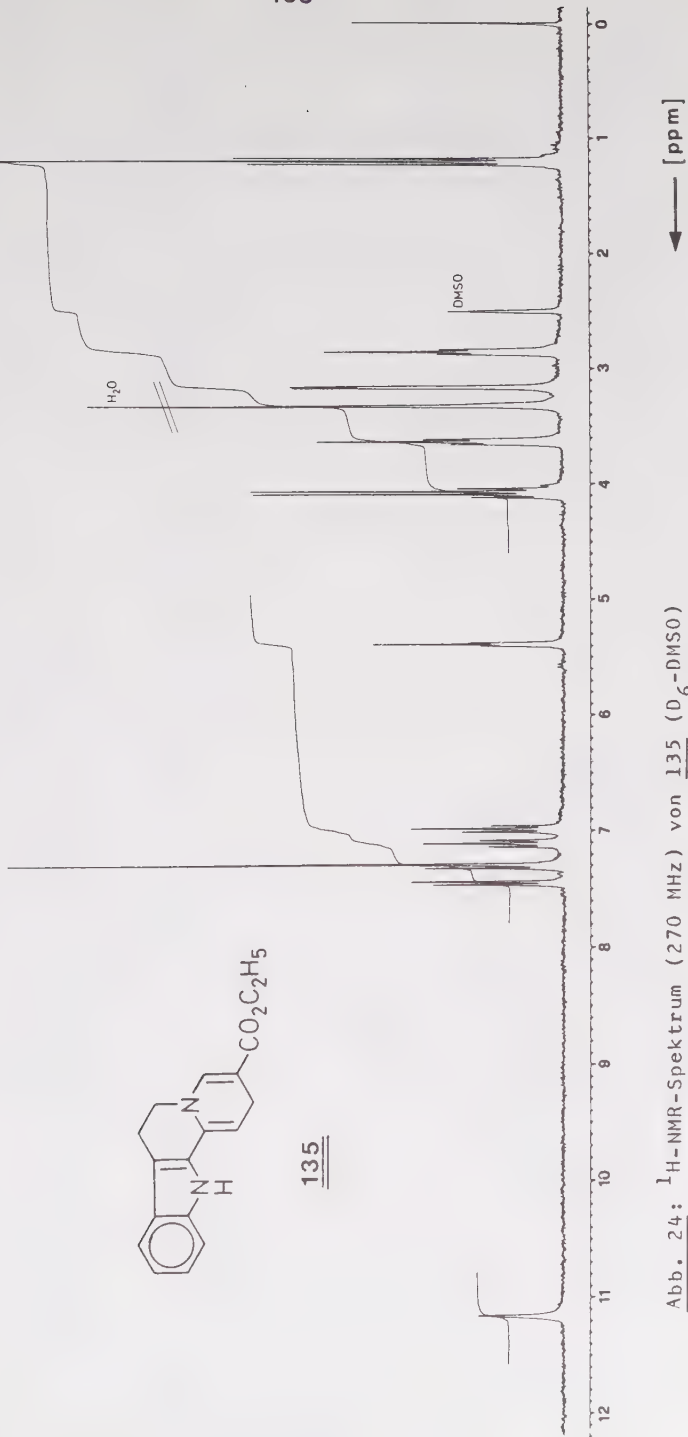


Abb. 23: ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) von 137 (D₆-DMSO)

Abb. 24: 1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 135 (D_6 -DMSO)

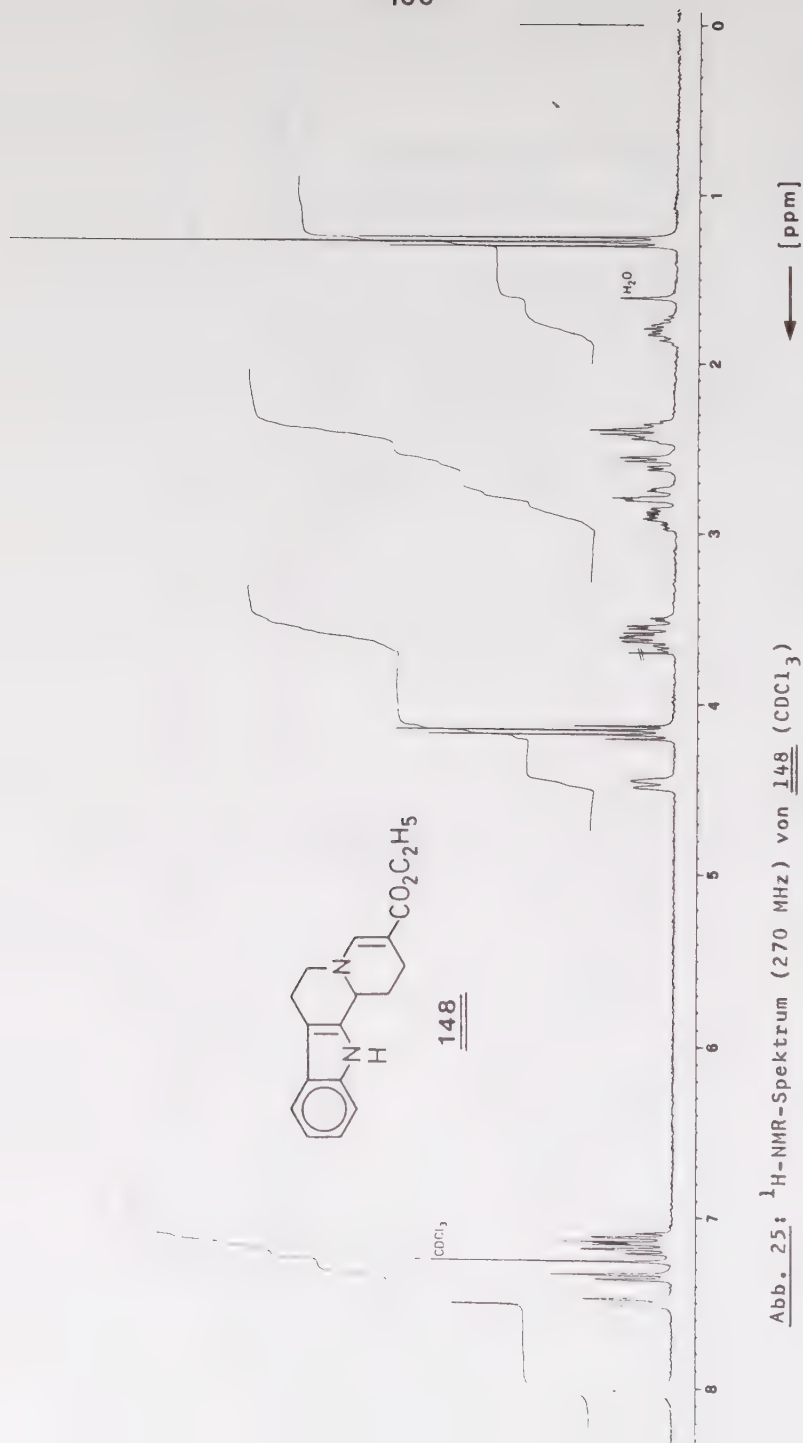


Abb. 25: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 148 (CDCl_3)

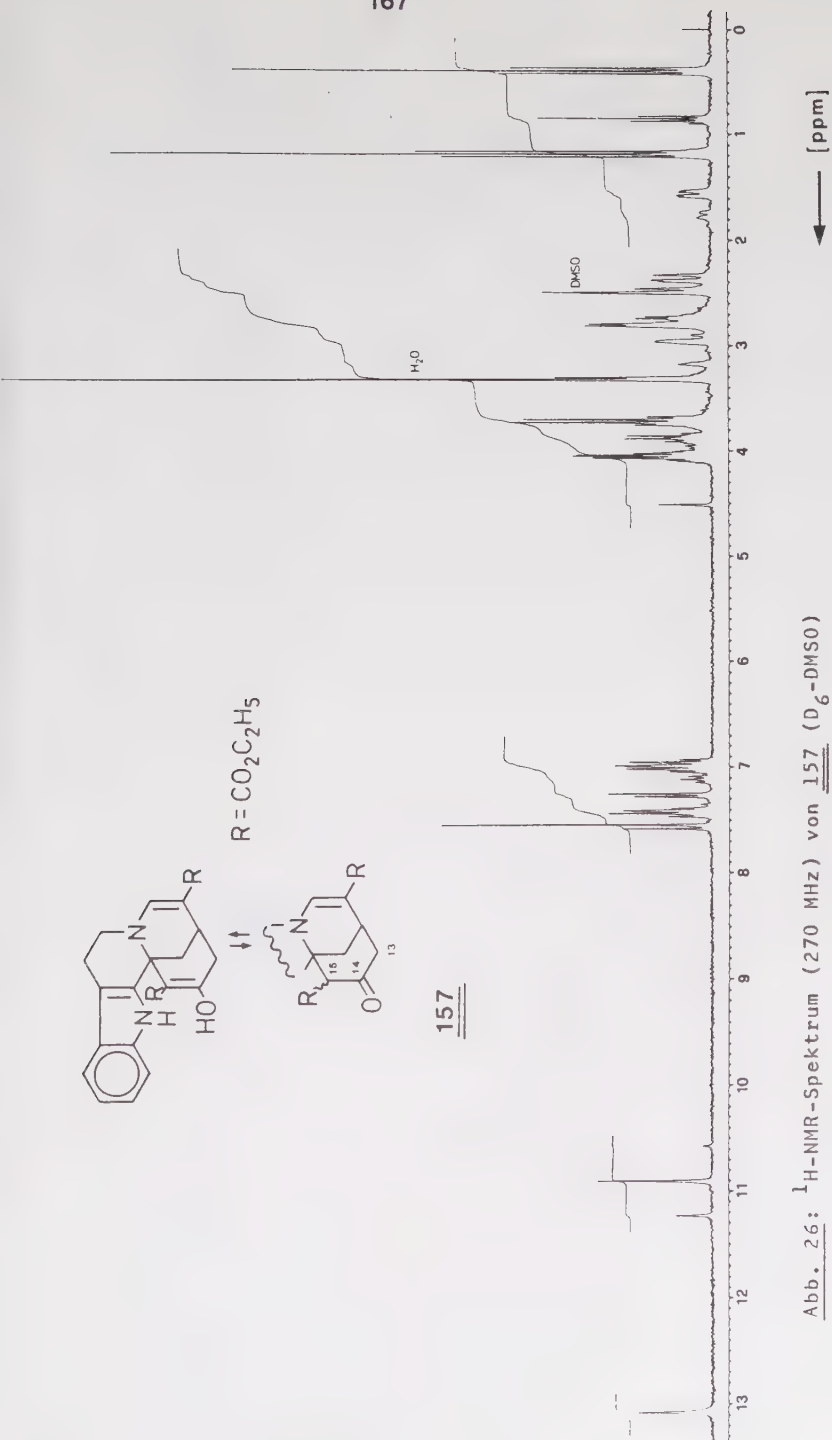


Abb. 26: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 157 (D_6 -DMSO)

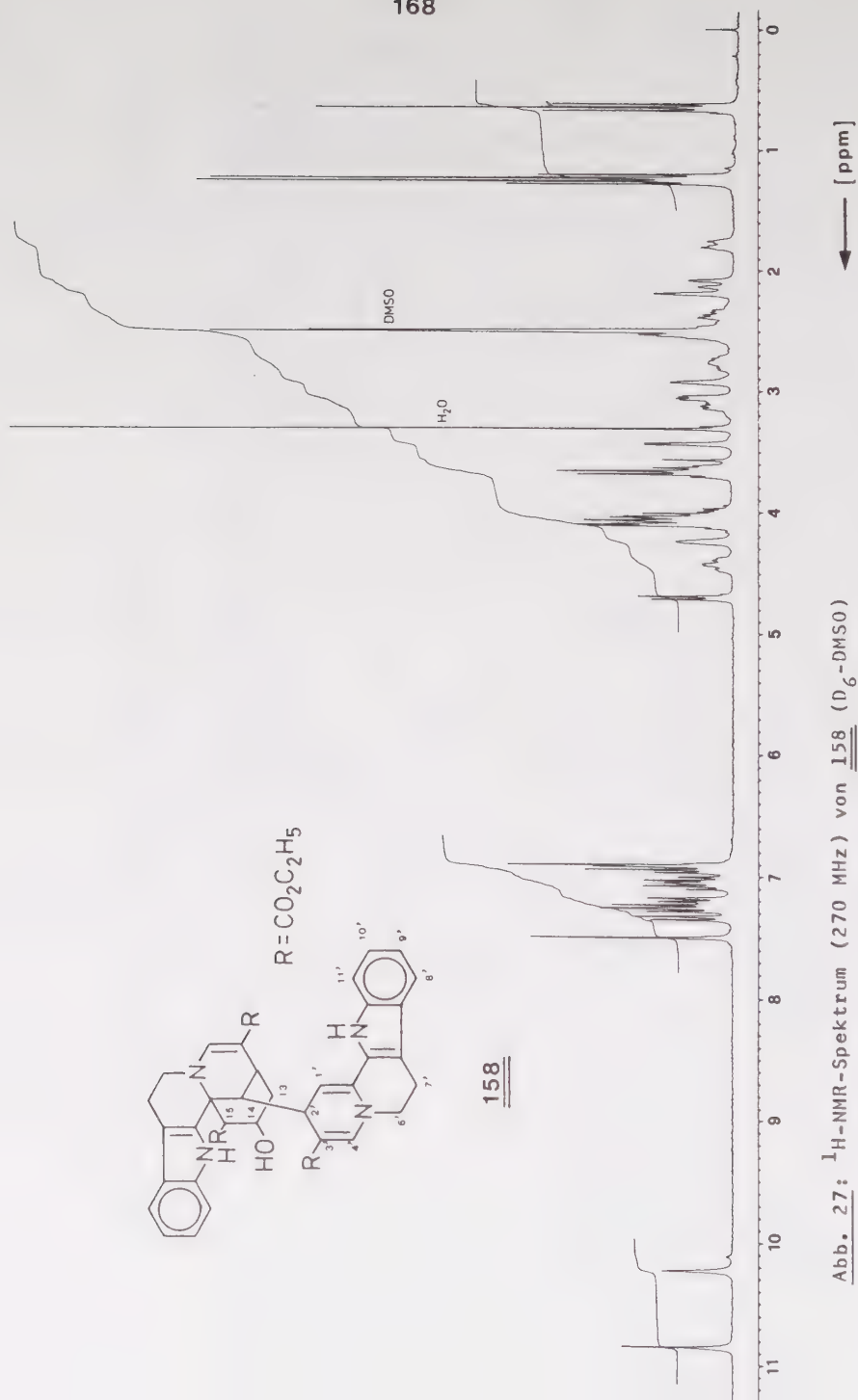


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 158 ($\text{D}_6\text{-DMSO}$)

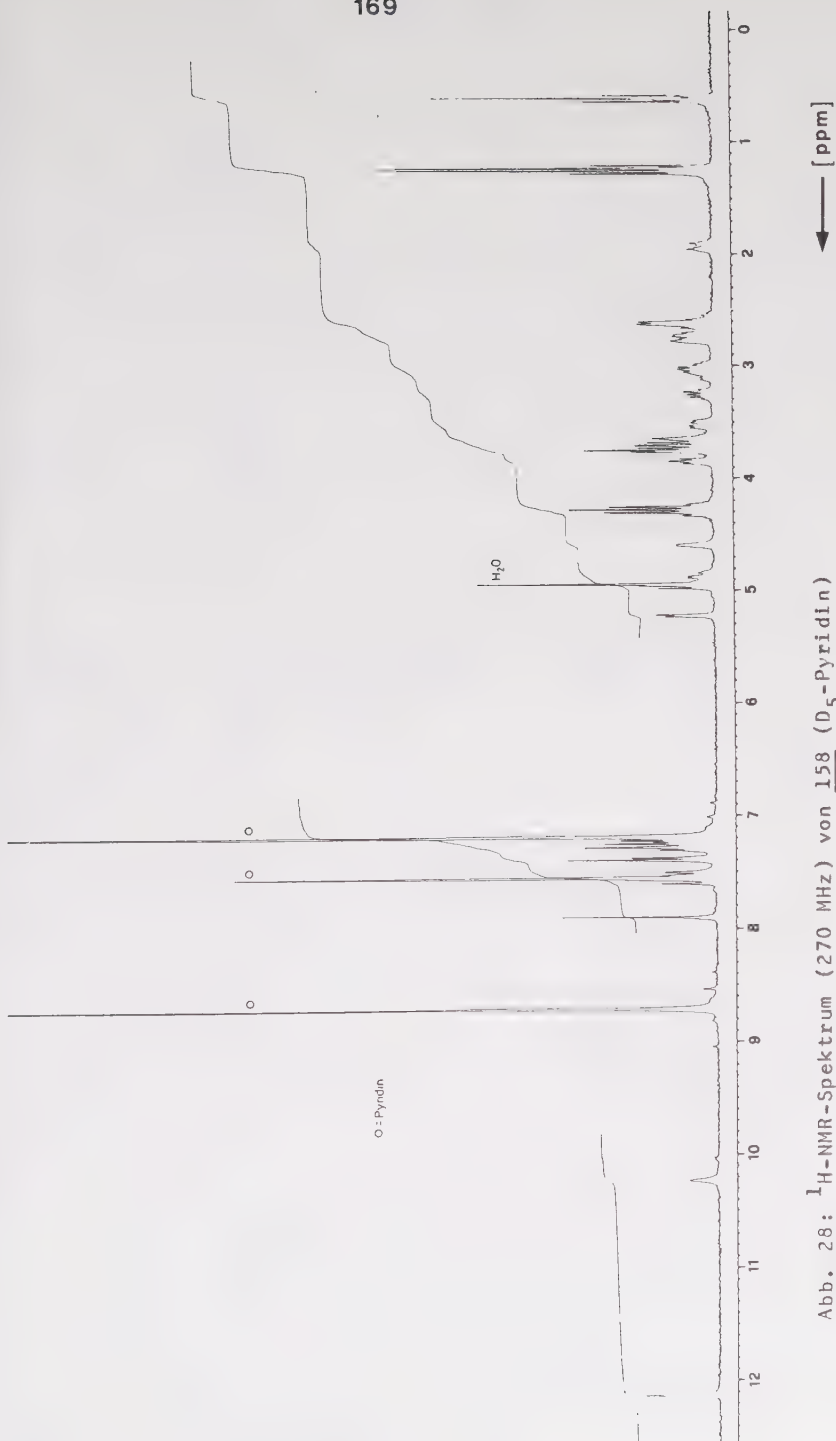
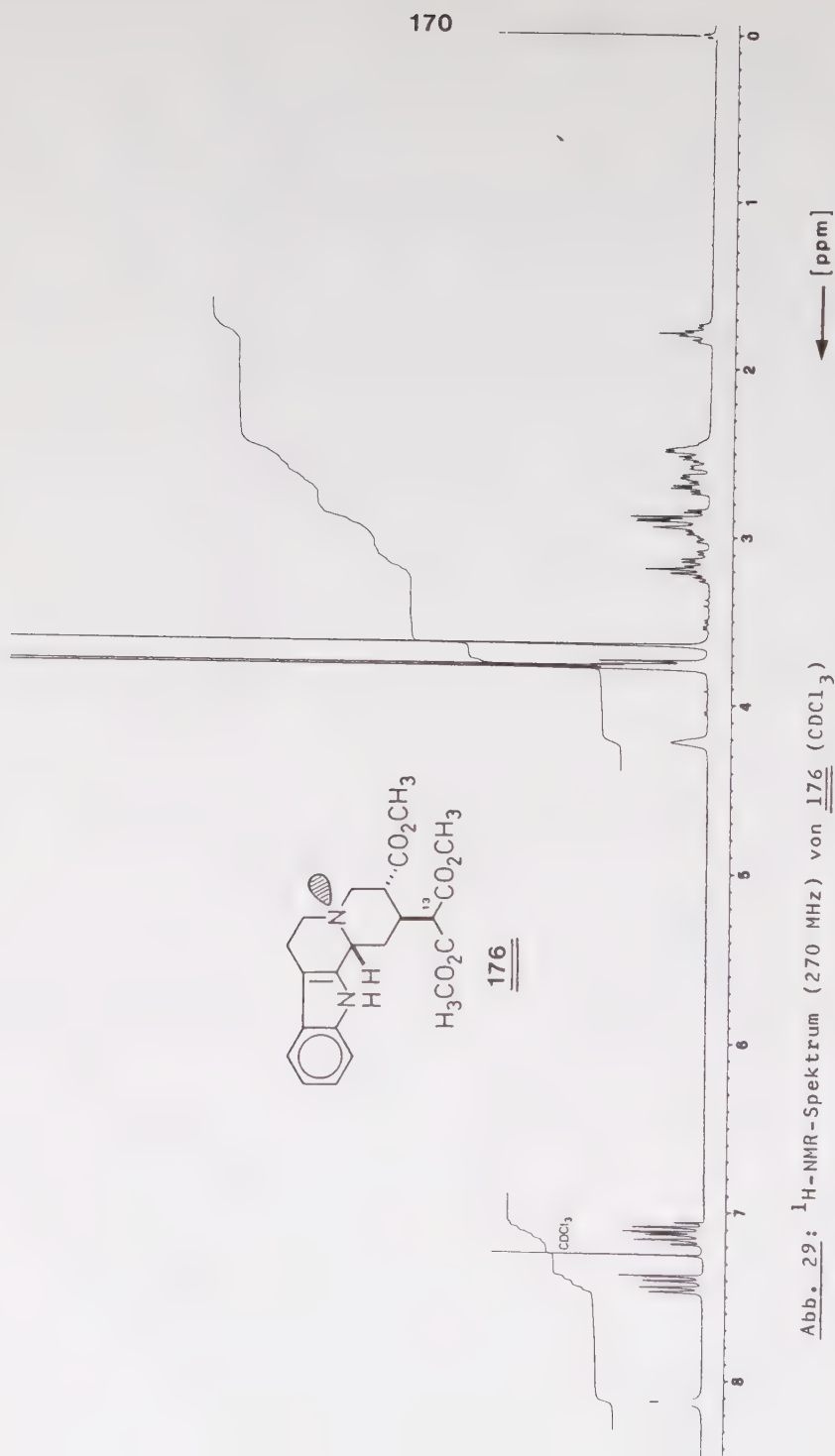


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 158 (D_5 -Pyridin)



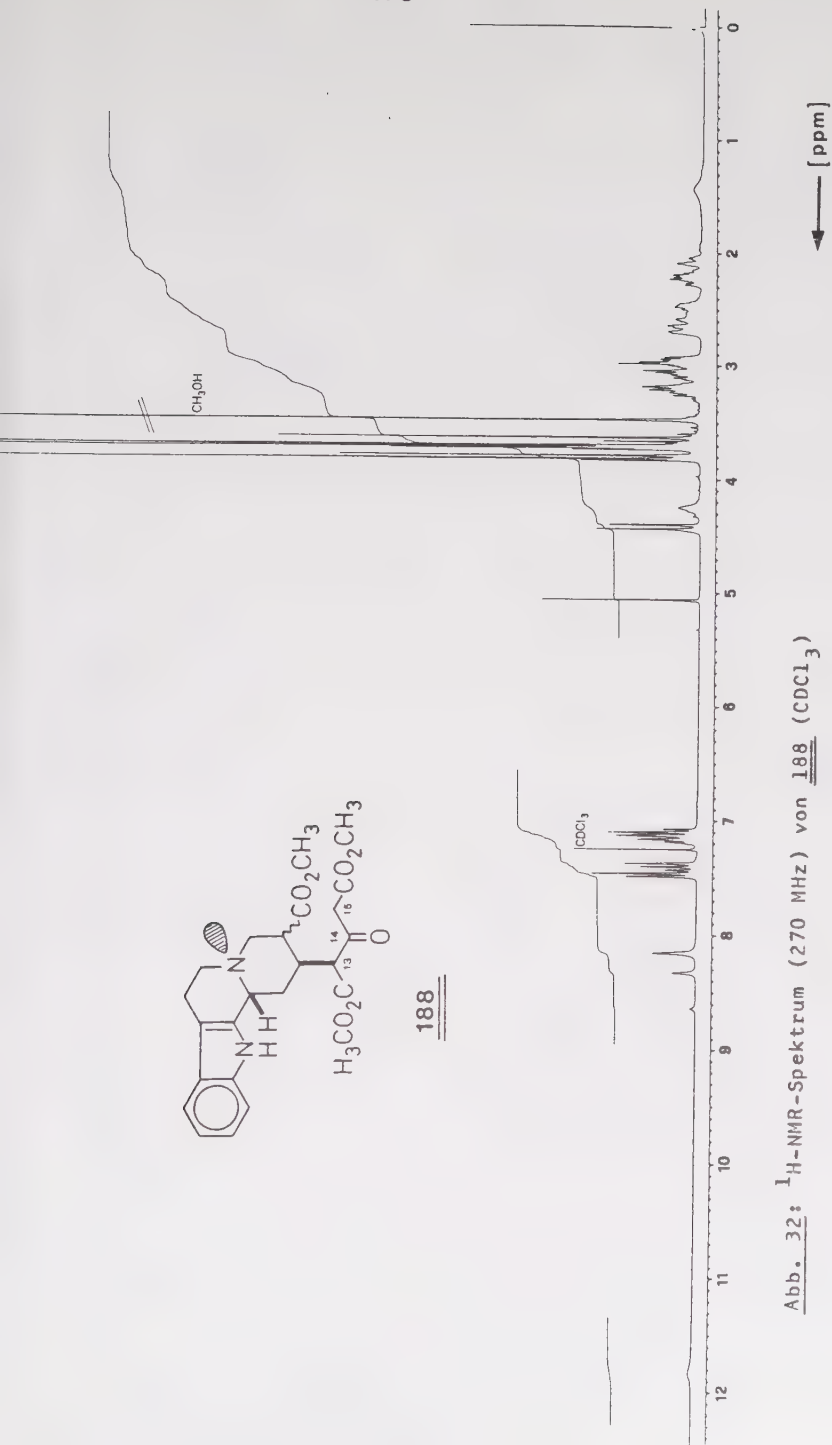
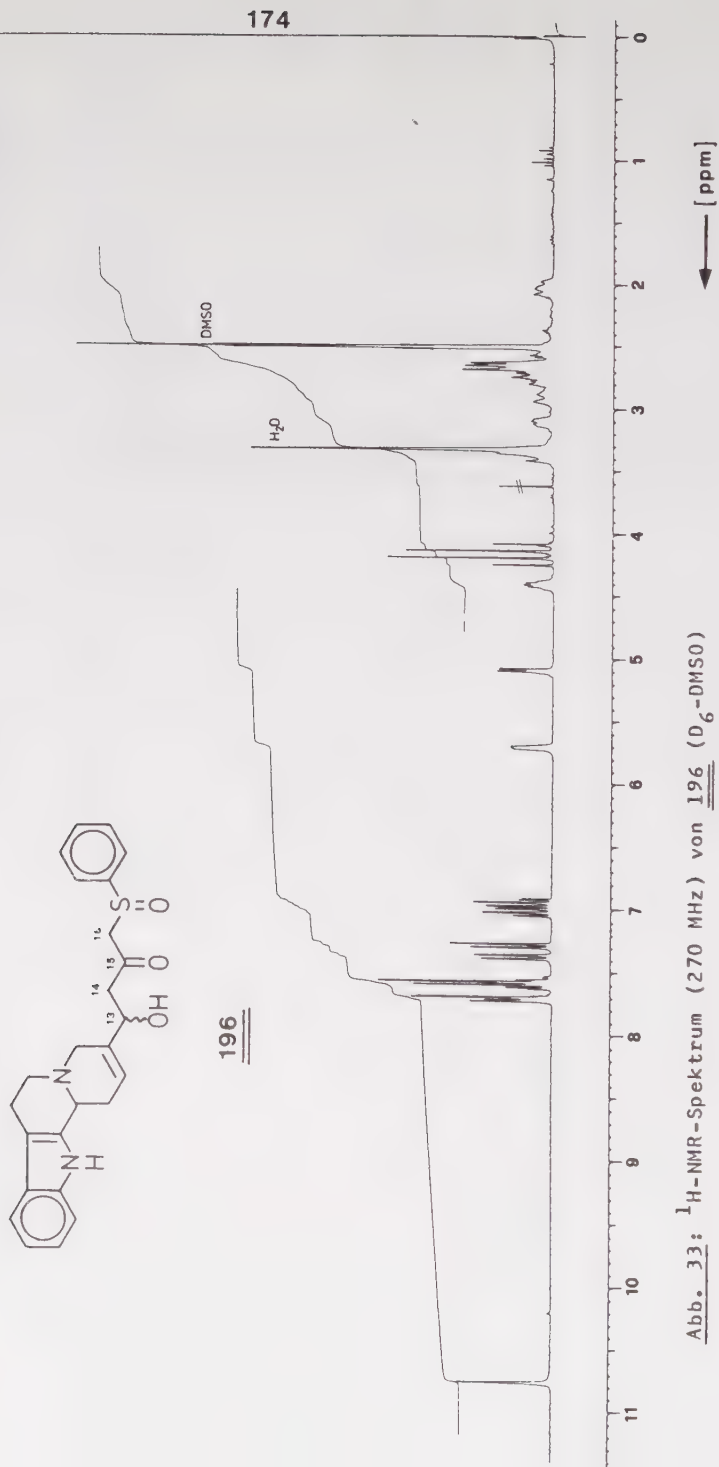


Abb. 32: ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) von 188 (CDCl₃)



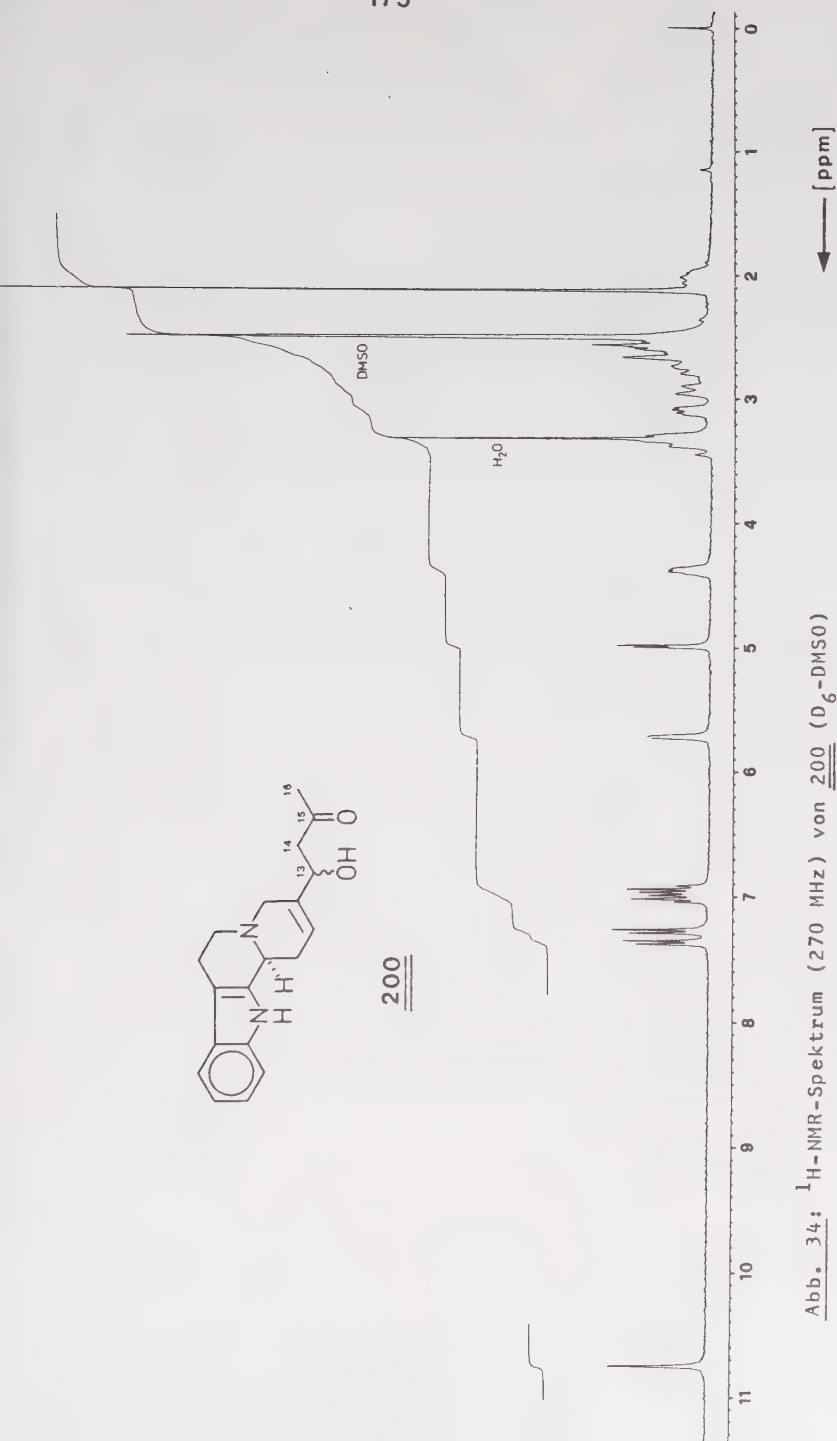
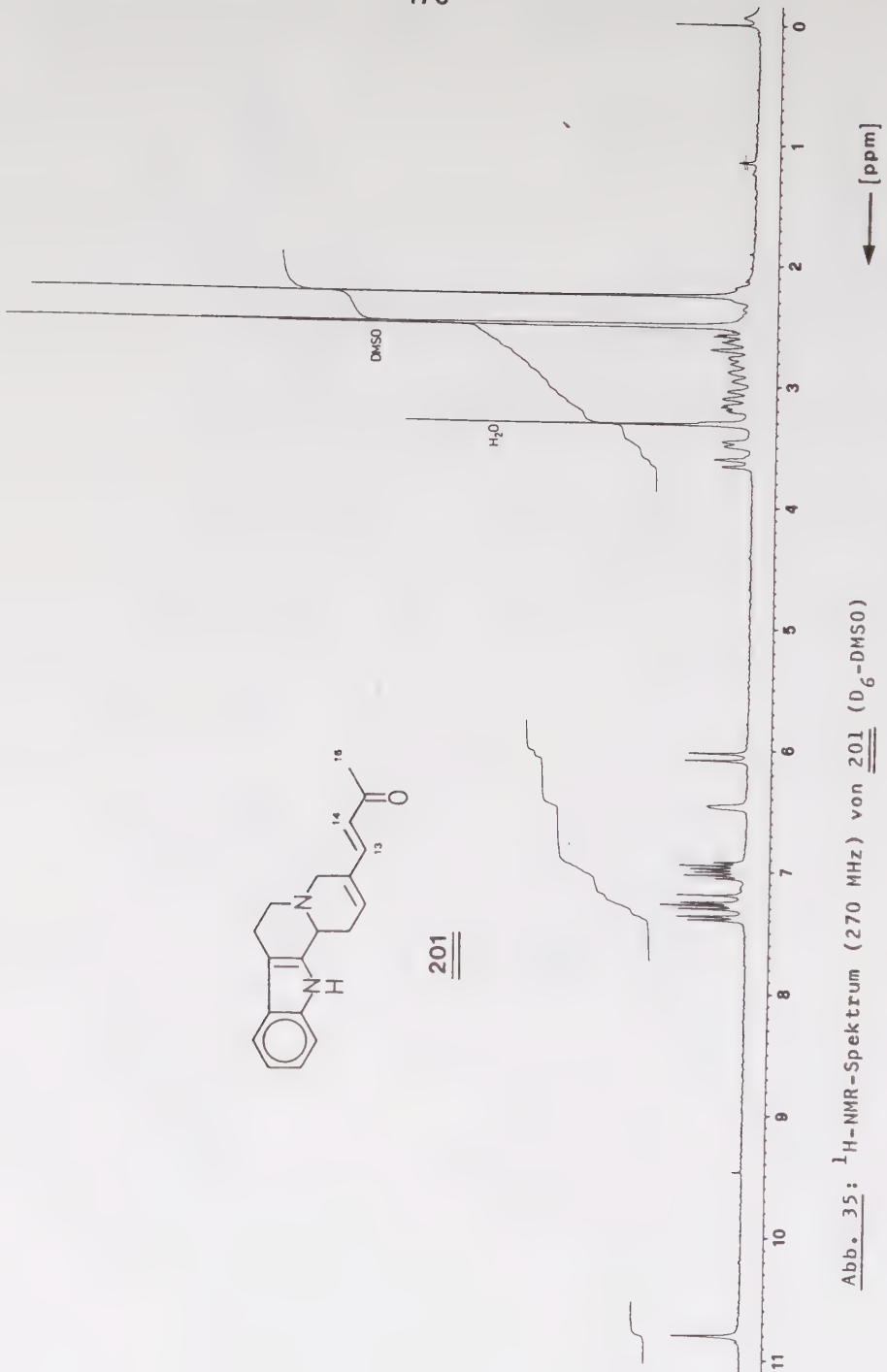
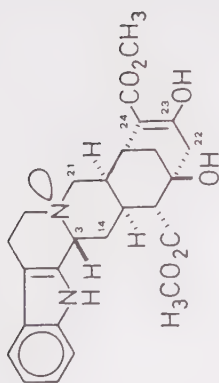
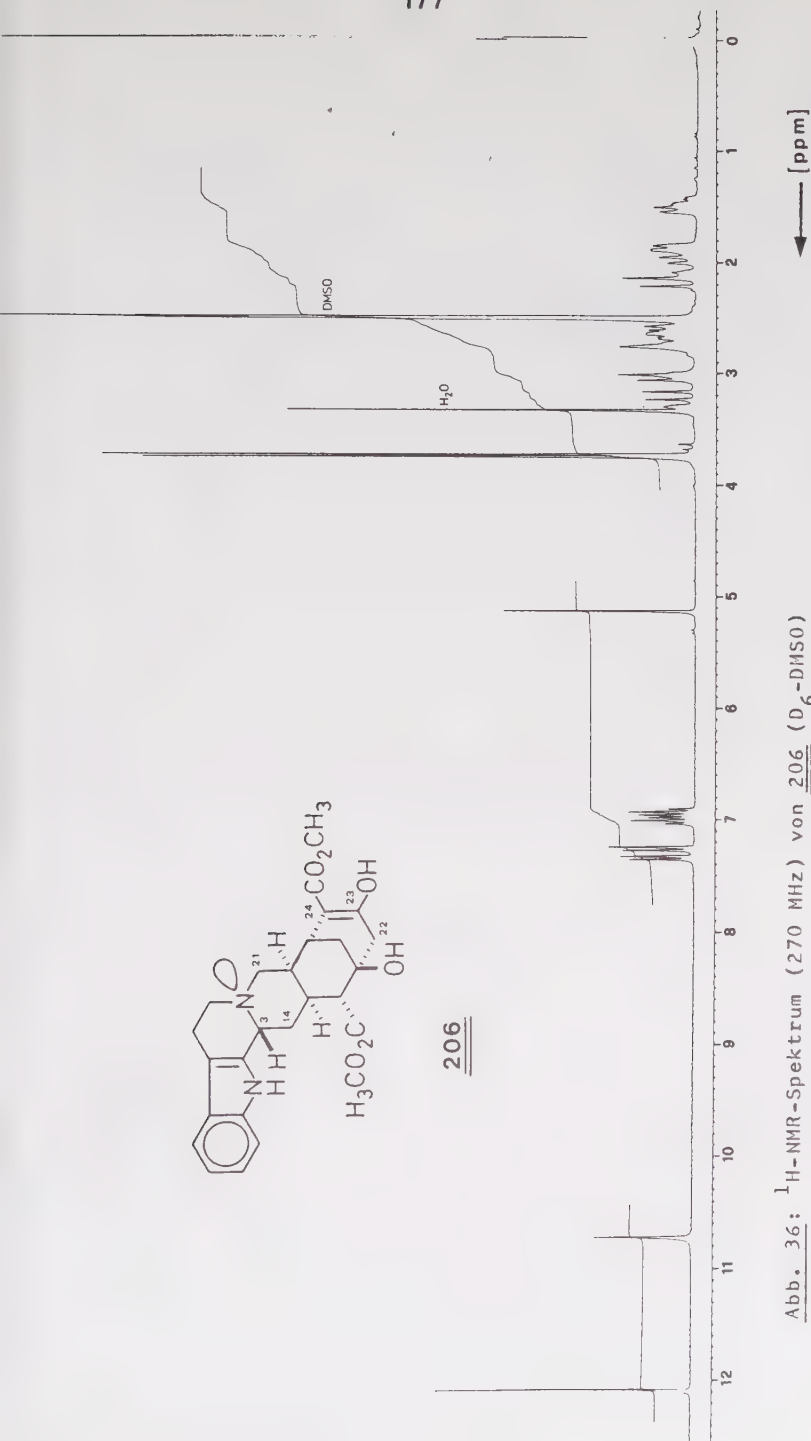


Abb. 34: ¹H-NMR-Spektrum (270 MHz) von 200 (D₆-DMSO)



206Abb. 36: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 206 (D_6 -DMSO)

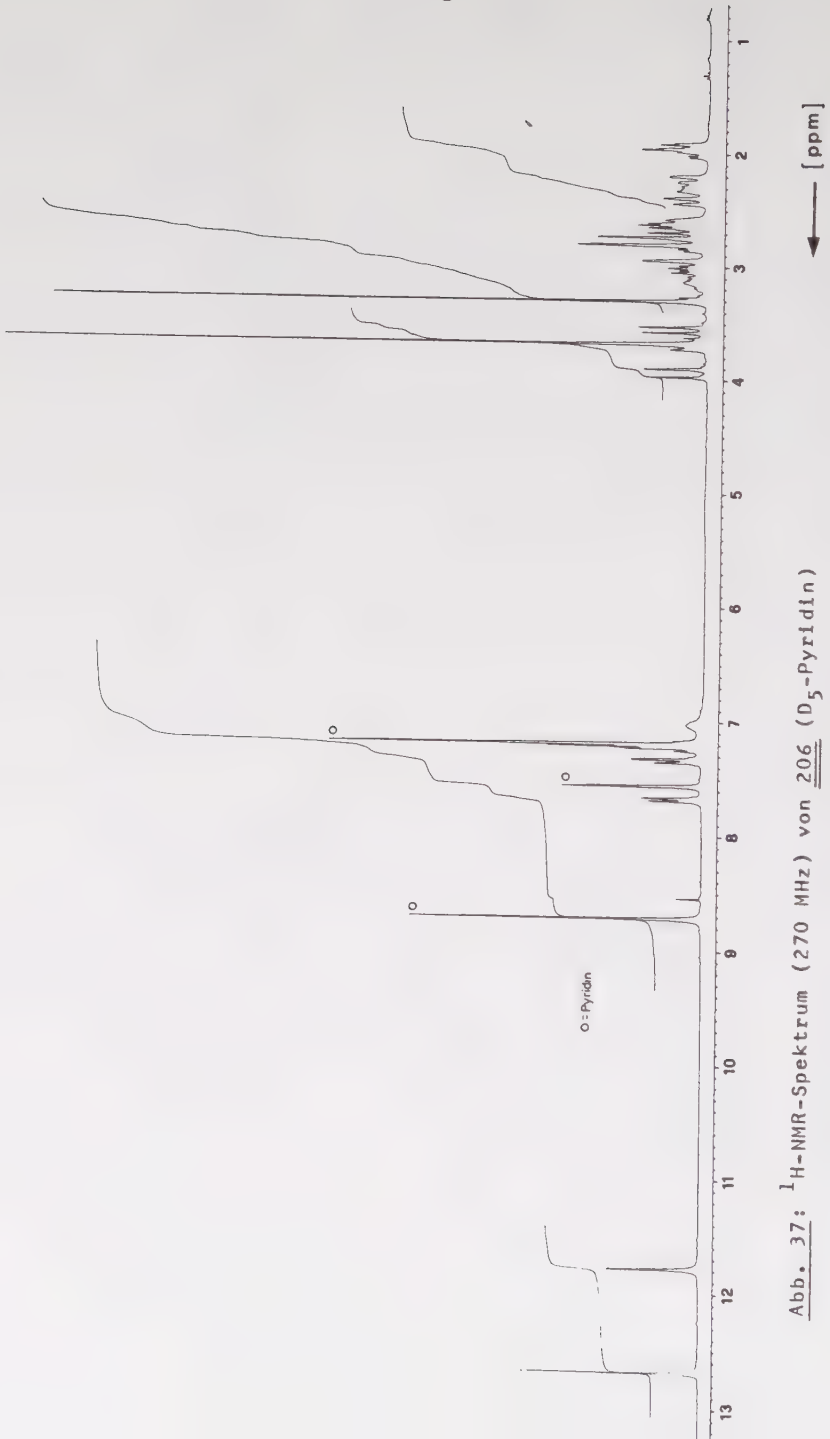
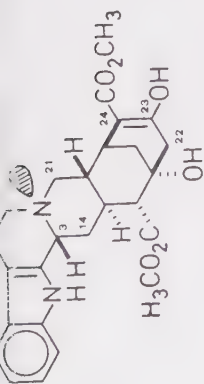


Abb. 37: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 206 (D₅-Pyridin)



O = Pyridin

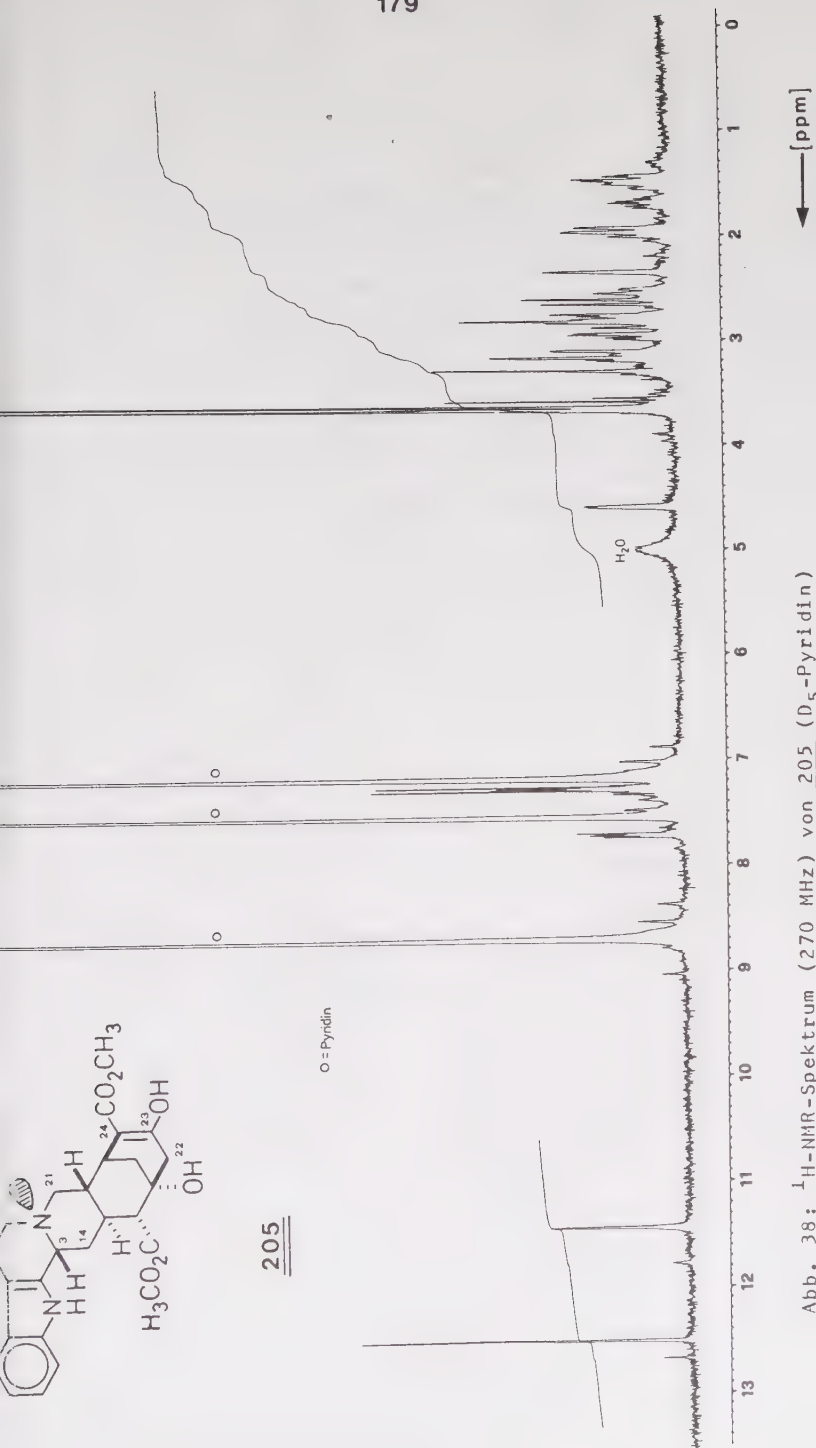


Abb. 38: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von 205 (D_5 -Pyridin)

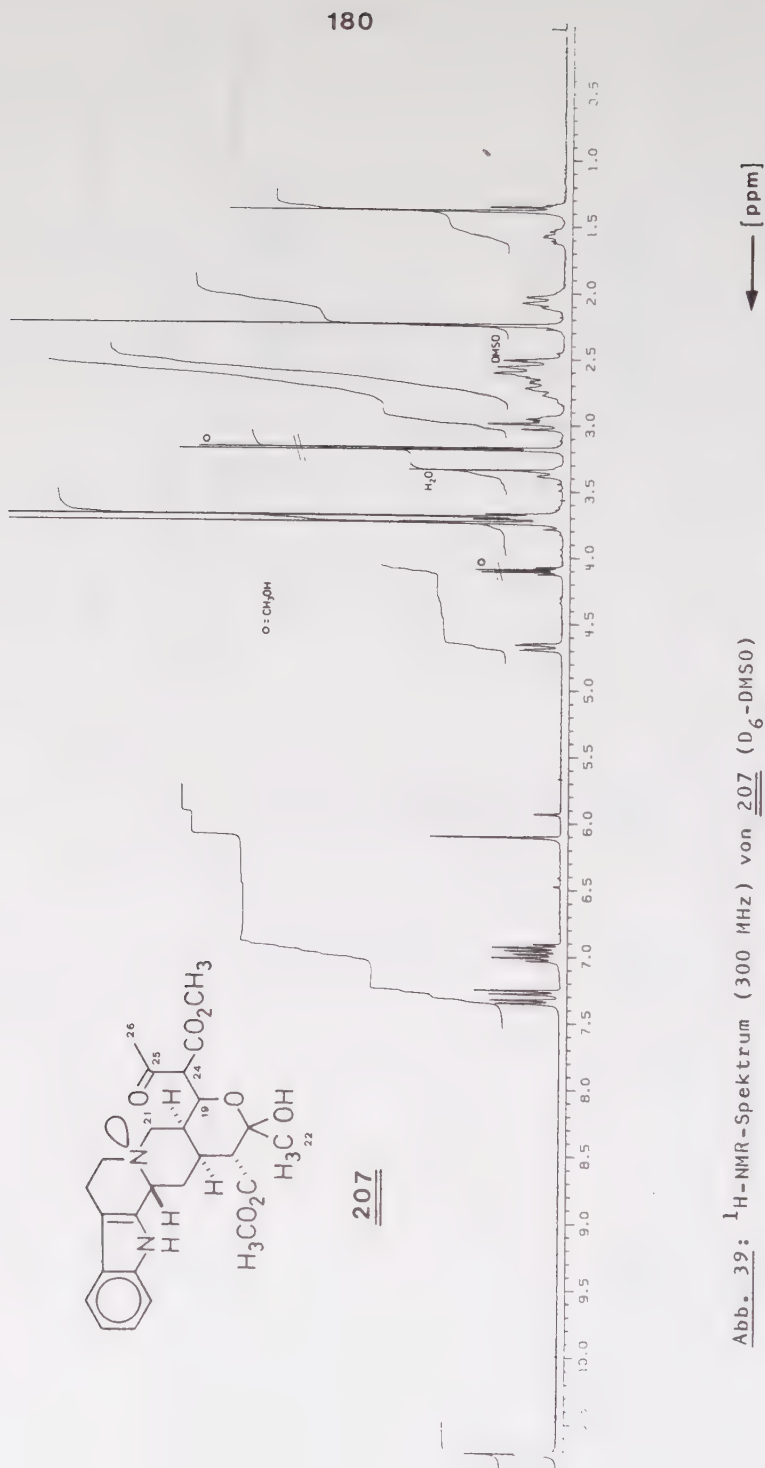
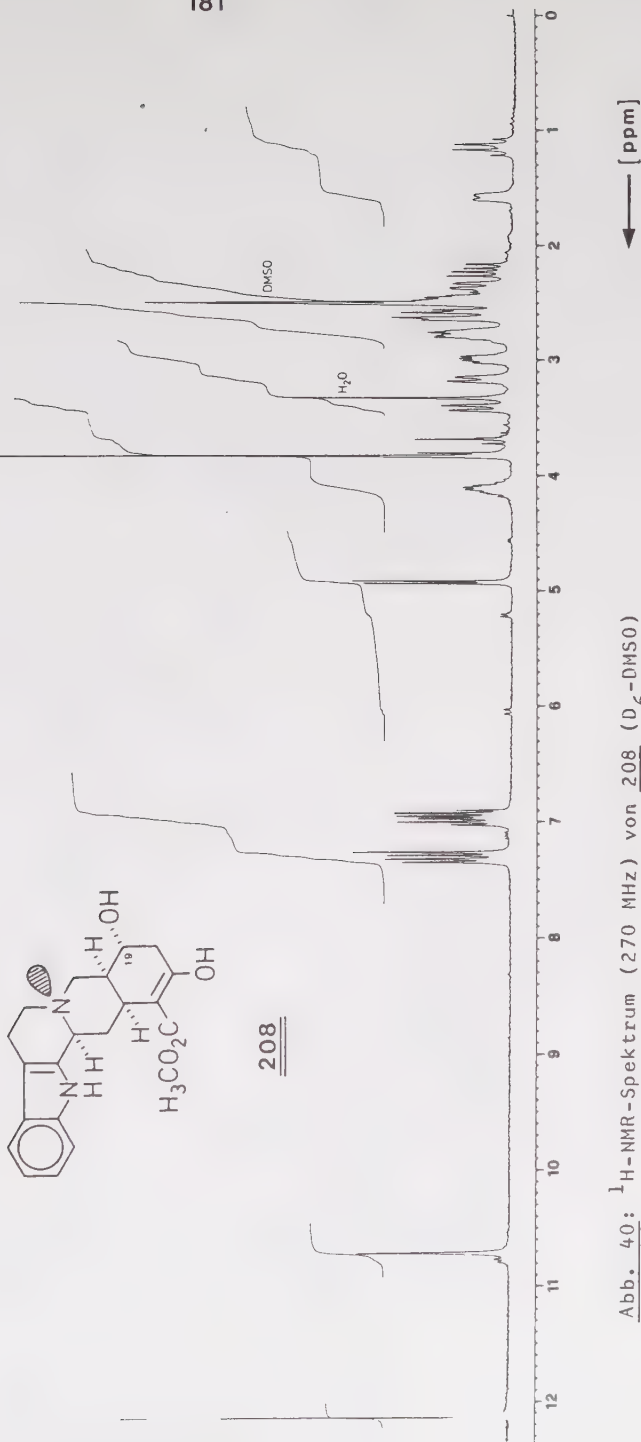
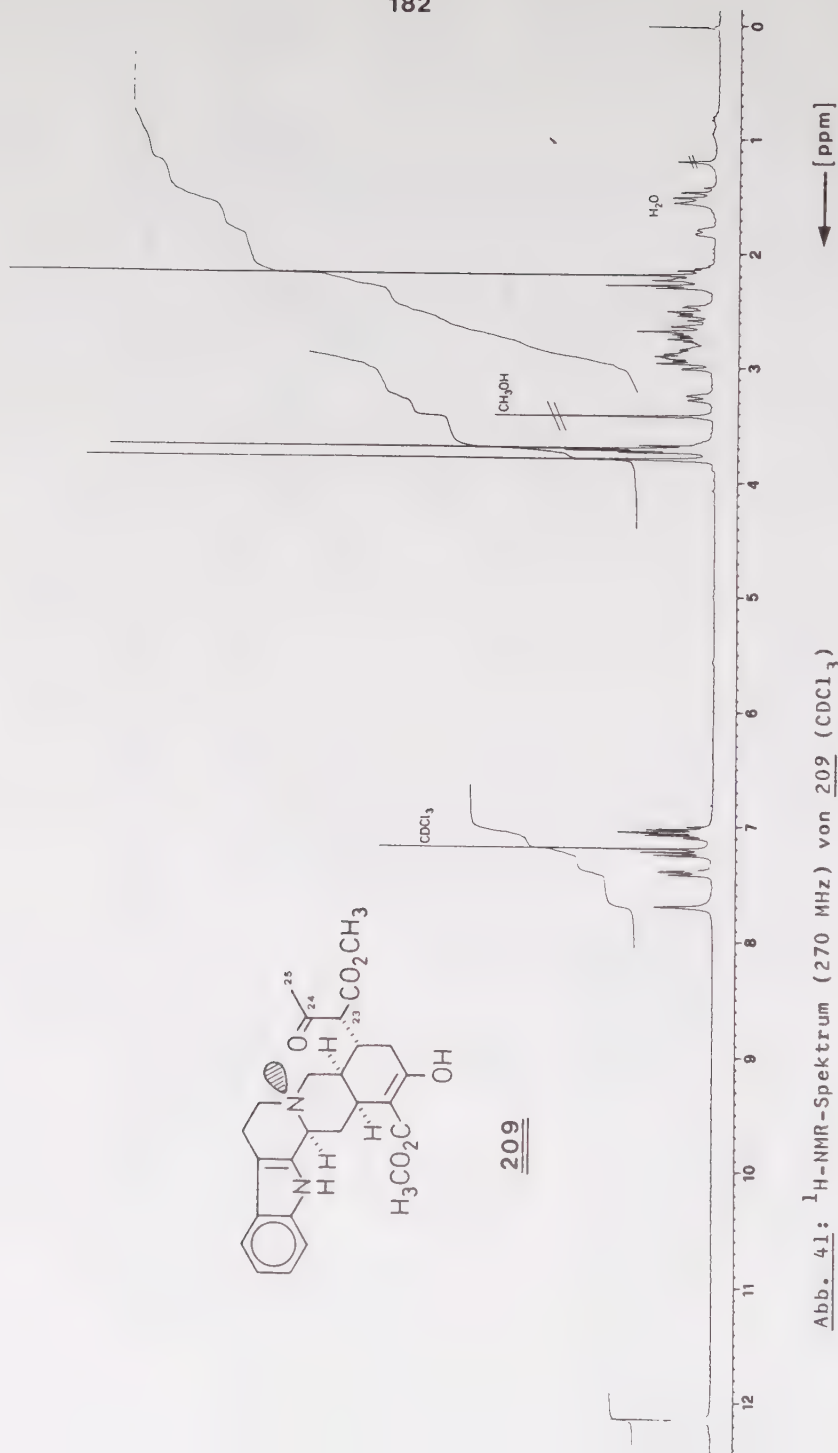


Abb. 39: ^1H -NMR-Spektrum (300 MHz) von 207 ($\text{D}_6\text{-DMSO}$)





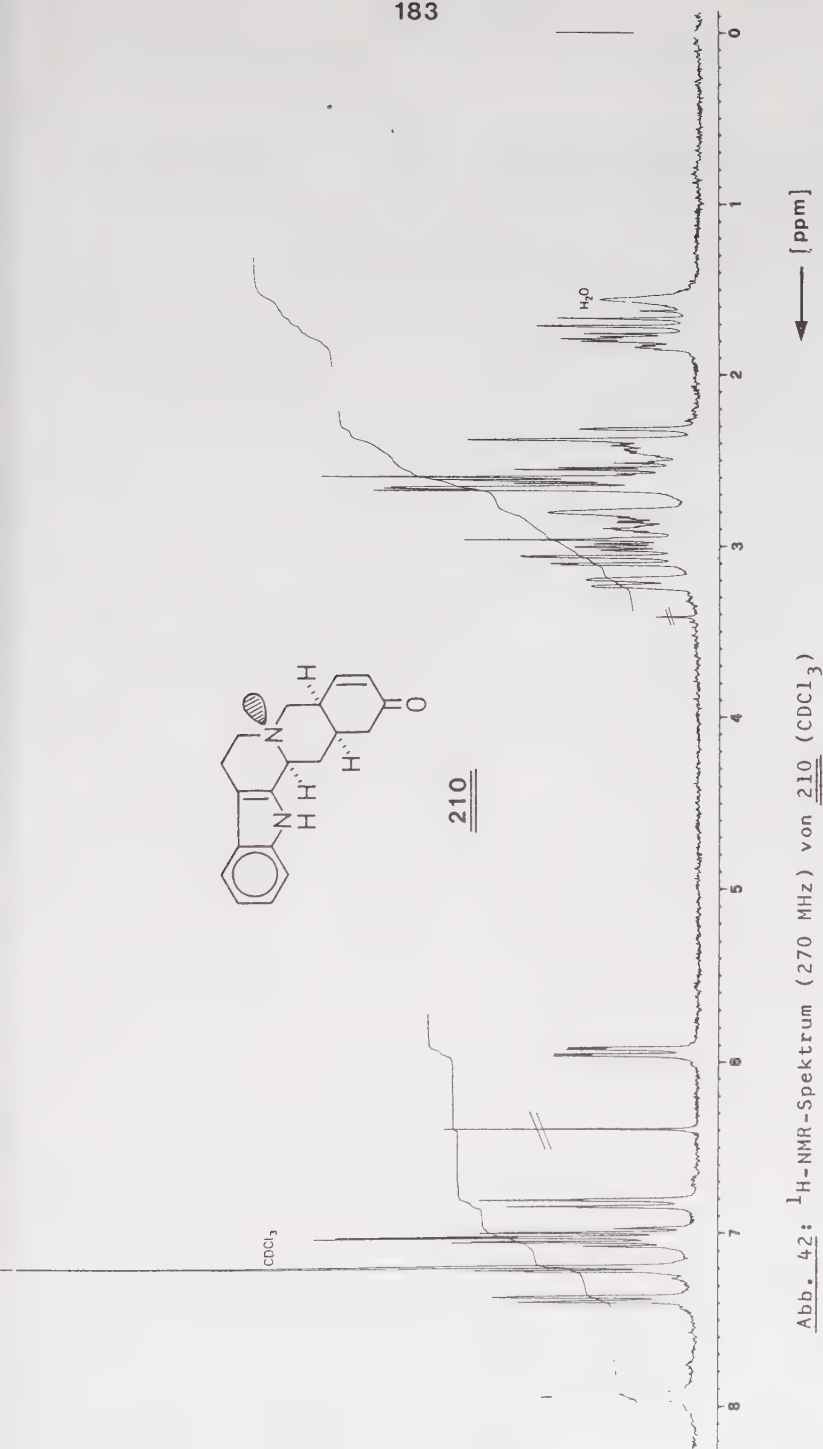


Abb. 42: ^1H -NMR-Spektrum (270 MHz) von **210** (CDCl_3)

13. Literaturverzeichnis

1. R.B. Woodward, F.E. Bader, H. Bickel, A.J. Frey,
R.W. Kierstaed; Tetrahedron 2, 1 (1958)
2. E.E. van Tamelen, M. Shamma, A.W. Burgstahler, J. Wolinsky,
R. Tamm, P.E. Aldrich; J.Amer.Chem.Soc. 91, 7315 (1969)
3. B.A. Pearlman; J.Amer.Chem.Soc. 101, 6398, 6404 (1979)
4. P.A. Wender, J.M. Schaus, A.W. White;
J.Amer.Chem.Soc. 102, 6157 (1980)
5. O. Hesse; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 13, 2308 (1880)
6. L. Spiegel; Chem.-Ztg. 20, 970 (1896)
7. G. Hahn, E. Kappes, H. Ludewig; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 67,
686 (1934)
8. G. Hahn, H. Werner; Liebigs Ann.Chem. 520, 123 (1935)
9. C. Scholz; Helv.Chim.Acta 18, 923 (1935)
10. B. Witkop; Liebigs Ann.Chem. 554, 83 (1943)
11. M.-M. Janot, R. Goutarel, A. LeHir, M. Amin, V. Prelog;
Bull.Soc.Chim.Fr. 1952, 1085
12. R.C. Cookson; Chem.Ind.(London) 1953, 337
13. W. Klyne; Chem.Ind.(London) 1953, 1032
14. C. Djerassi, R. Riniker, B. Riniker; J.Amer.Chem.Soc. 78,
6362 (1956)
15. Y. Ban, O. Yonemitsu; Tetrahedron 20, 2877 (1964)
16. E. Mechler; Österr. Apotheker-Ztg. 34, 861 (1980)
17. L.S. Goodman, A. Gilman; The Pharmacological Basis of
Therapeutics, 4. Auflage, Collier-McMillan, London-Toronto
1970, S. 1375-1379
18. A. Chatterjee; Fortschr.Chem.Org.Naturst. 10, 390 (1953)
19. A. Chatterjee, S.C. Pakraski, G. Werner; Fortschr.Chem.
Org.Naturst. 13, 346 (1956)

20. E. Schlittler; Angew.Chem. 66, 386 (1954)
21. L.S. Goodman, A. Gilman; a.a.O., S. 170-173, 574-577
22. M.H. Zenk; Nachr.Chem.Tech.Lab. 30, 926 (1982)
23. J. Berlin; Chemie in unserer Zeit 17, 77 (1983)
24. C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, L. Töke, L. Szabó in Stereoselective Synthesis Of Natural Products, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 7, W. Bartmann, E. Winterfeldt (Herausg.), Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1979, S. 28-36
25. Atta-ur-Rahman; Biosynthesis Of Indole Alkaloids, Clarendon Press, Oxford 1983
26. A.R. Battersby, A.-R. Burnett, P.G. Parsons; J.Chem.Soc. 1969, 1193
27. G. Barger, G. Scholz; Helv.Chim.Acta 16, 1343 (1933)
28. R.B. Woodward; Nature(London) 162, 155 (1949)
29. R.B. Woodward; Angew.Chem. 68, 13 (1956)
30. E. Wenkert; Experientia 15, 165 (1959)
31. K. Mothes, H.R. Schütte; Angew.Chem. 75, 265, 357 (1963)
32. A.R. Battersby; Proc.Chem.Soc., London 1963, 183
33. A. Koskinen, M. Lounasmaa; Fortschr.Chem.Org.Naturst. 43, 267 (1983)
34. A.I. Scott; Acc.Chem.Res. 3, 151 (1970)
35. A.I. Scott in MTP International Review of Science, Organic Chemistry Series One, Vol. 9 Alkaloids, Butterworths London 1973, S. 105
36. G.N. Smith; Chem.Comm. 1968, 912
37. J. Stöckigt, M.H. Zenk; J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1977, 646
38. A.I. Scott, S.L. Lee, P. de Capite, M.G. Culver, C.R. Hutchinson; Heterocycles 7, 979 (1977)

39. M.H. Zenk, M. Rueffer, N. Nagakura; *Tetrahedron Lett.* 1978, 1593
40. E.E. van Tamelen, C. Placeway, G.P. Schiemenz, I.G. Wright; *J.Amer.Chem.Soc.* 91, 7359 (1969)
41. L.-F. Tietze; *Angew.Chem.* 95, 840 (1983)
42. R. Brown, S.B. Pratt; *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* 1980, 165
43. C. Kan-Fan, H.-P. Husson; *Tetrahedron Lett.* 1980, 1463
44. C. Kan-Fan, H.-P. Husson; *J.Chem.Soc., Chem.Comm.* 1979, 1015, 1016
45. The Alkaloids, Specialist Periodical Reports, The Chemical Society, London, Vol. 1-9
46. E.L. Eliel; *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim 1966, S. 273, 521
47. G.A. Morrison; *Fortschr.Chem.Org.Naturst.* 25, 269 (1967)
48. E.E. van Tamelen, M. Shamma, P. Aldrich; *J.Amer.Chem.Soc.* 78, 4628 (1956)
49. L. Töke, C. Szántay; *Heterocycles* 4, 251 (1976)
50. W.F. Trager, C.M. Lee, A.H. Beckett; *Tetrahedron* 23, 365, 375 (1967)
51. M. Shamma, J.M. Richey; *J.Amer.Chem.Soc.* 85, 2507 (1963)
52. M. Lounasmaa, S.-K. Kan; *Tetrahedron* 36, 1607 (1980)
53. T.A. Crabb, R.F. Newton, D. Jackson; *Chem.Rev.* 71, 109 (1971)
54. N.L. Allinger, J.G.D. Carpenter, F.M. Korkowski; *Tetrahedron Lett.* 1964, 3345
55. N.L. Allinger, J.G.D. Carpenter, F.M. Korkowski; *J.Amer.Chem.Soc.* 87, 1232 (1965)
56. R.J. Bishop, L.E. Sutton, D. Dineen, R.A.Y. Jones, A.R. Katritzky; *J.Chem.Soc.* 1964, 257
57. T.A. Claxton; *Chem.Ind.(London)* 1964, 1713

58. N.W.J. Pumphrey, M.J.T. Robinson; Chem.Ind.(London) 1963, 1903
59. C.Y. Chen, R.J.W. LeFevre; Tetrahedron Lett. 1965, 4057
60. C.W. Beckett, N.K. Freeman, K.S. Pitzer; J.Amer.Chem.Soc. 70, 4227 (1948)
61. C. Szántay; Magy.Kem.Foly. 26, 490 (1971)
62. K. Honty, E. Baitz-Gács, G. Blaskó, C. Szántay; J.Org.Chem. 47, 5111 (1982)
63. E. Wenkert, L.H. Liu; Experientia 11, 302 (1955)
64. L. Töke, K. Honty, L. Szabó, G. Blaskó, C. Szántay; J.Org.Chem. 38, 2496 (1973)
65. E. Wenkert, C.-J. Chang, H.P.S. Chawla, D.W. Cochran, E.W. Hagaman, J.C. King, K. Orito; J.Amer.Chem.Soc. 98, 3645 (1976)
66. E.E. van Tamelen, M. Shamma, A.W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, P.E. Aldrich; J.Amer.Chem.Soc. 80, 5006 (1958)
67. E.L. Eliel; a.a.O., S. 296
68. W.O. Godtfredsen, S. Vangedal; Acta Chem.Scand. 10, 1414 (1956)
69. K. Yamada, K. Aoki, T. Kato, D. Uemura, E.E. van Tamelen; J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1974, 908
70. H. Akimoto, K. Okamura, M. Yui, T. Shioiri, M. Kuramoto, Y. Kikugawa, S.-I. Yamada; Chem.Pharm.Bull. 22, 2614 (1974)
71. S. Takano, M. Takahashi, K. Ogasawara; J.Amer.Chem.Soc. 102, 4282 (1980)
72. S. Takano, K. Masuda, K. Ogasawara; J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1980, 887
73. H. Bieräugel, H.C. Hiemstra, U.K. Pandit; Heterocycles 16, 239 (1981)
74. T. Kametani, T. Suzuki, E. Sato, M. Nishimura, K. Unno; J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1982, 1201

75. T. Kametani, T. Suzuki, S. Kamada, K. Unno;
Heterocycles 19, 815 (1982)
76. G.C. Morrison, W.A. Cetenko, J. Shavel; J.Org.Chem.
31, 2695 (1966)
77. G.D. Pandey, K.P. Tiwari; Heterocycles 12, 1483 (1979)
78. G.D. Pandey, K.P. Tiwari, S.P. Tandon; J.Indian Chem.
59, 532 (1982)
79. R.B. Woodward, F.E. Bader, H. Bickel, A.J. Frey,
R.W. Kierstaed; J.Amer.Chem.Soc. 78, 2023 (1956)
80. G. Stork, R.N. Guthikonda; J.Amer.Chem.Soc. 94,
5109 (1972)
81. G. Stork, S.D. Darling; J.Amer.Chem.Soc. 86, 1761 (1964)
82. E. Wenkert, B.G. Jackson; J.Amer.Chem.Soc. 81, 5601 (1959)
83. E. Wenkert, B. Wickberg; J.Amer.Chem.Soc. 87, 1580 (1965)
84. E. Wenkert; Acc.Chem.Res. 1, 78 (1968)
85. E. Wenkert; Pure Appl.Chem. 53, 1271 (1981)
86. E. Wenkert, J.S. Pyrek, S. Uesato, Y.D. Vankar;
J.Amer.Chem.Soc. 104, 2244 (1982)
87. E. Frostell, R. Jokela, M. Lounasmaa; Acta Chem.Scand.
35, 671 (1981)
88. G.R. Clemo, G.A. Swan; J.Chem.Soc. 1946, 617
89. G.A. Swan; J.Chem.Soc. 1950, 1534
90. P. Rosenmund, W. Trommer, D. Dorn-Zachertz,
U. Ewerdwalbesloh; Liebigs Ann.Chem. 1979, 1643
91. M. Konda, T. Shioiri, S.-I. Yamada; Chem.Pharm.Bull.
23, 1025, 1063 (1975)
92. H. Rapoport in Stereoselective Synthesis Of Natural
Products, Workshop Conferences Hoechst, Vol. 7,
W. Bartmann, E. Winterfeldt (Herausg.), Excerpta Medica,
Amsterdam-Oxford 1979, S. 37-49

93. T. Kametani, T. Nagahara, S.-P. Huang, M. Ihara;
Yakugaku Zasshi 100, 530 (1980)
94. G. Massiot, T. Mulamba; J.Chem.Soc., Chem.Commun.
1983, 1147
95. K. Okamura, S.-I. Yamada; Chem.Pharm.Bull. 26,
2305 (1978)
96. L. Novák, C. Szántay; Chem.Ber. 102, 3959, 3963 (1969)
97. T. Shono, K. Yoshida, K. Ando, Y. Usui, H. Hamaguchi;
Tetrahedron Lett. 1978, 4819
98. T. Shono, Y. Usui, T. Mizutani, H. Hamaguchi;
Tetrahedron Lett. 1980, 3073
99. T. Kametani, N. Kanuga, H. Hino, S.-P. Huang, M. Ihara;
Heterocycles 14, 1771 (1980)
100. T. Kametani, N. Kanuga, H. Hino, S.-P. Huang, M. Ihara;
J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1981, 3168
101. M. Ihara, K. Noguchi, T. Ohsawa, K. Fukumoto,
T. Kametani; Heterocycles 19, 1829 (1982)
102. T. Kametani, N. Takagi, N. Kanaya, T. Honda, K. Fukumoto;
J.Heterocycl.Chem. 19, 1217 (1982)
103. B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano; J.Chem.Soc.,
Chem.Commun. 1980, 860
104. Atta-ur-Rahman, M. Ghazala; Heterocycles 16, 261 (1981)
105. Atta-ur-Rahman, M. Ghazala; J.Chem.Soc.,
Perkin Trans. 1 1982, 59
106. A.I. Meyers, S. Hellring; J.Org.Chem. 47, 2229 (1982)
107. T. Kametani, M. Kajiware, K. Fukumoto; Tetrahedron 30,
1053 (1974)
108. T. Kametani, M. Kajiware, T. Takahashi, K. Fukumoto;
J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1975, 737
109. T. Kametani, Y. Hirai, M. Kajiware, T. Takahashi,
K. Fukumoto; Chem.Pharm.Bull. 23, 2634 (1975)

110. T. Kametani, H. Takeda, Y. Hirai, F. Satoh,
K. Fukumoto; *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1* 1974, 2141
111. T. Kametani, Y. Hirai, K. Fukumoto; *Chem.Pharm.Bull.*
24, 2500 (1976)
112. T. Kametani, Y. Hirai, K. Fukumoto; *Heterocycles* 4,
29 (1976)
113. T. Kametani, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto;
Heterocycles 3, 179 (1975)
114. C. Szántay, K. Honty, L. Töke; *Tetrahedron Lett.*
1971, 4871
115. I. Ninomiya, Y. Tada, O. Miyata, T. Naito;
Heterocycles 14, 631 (1980)
116. T. Naito, Y. Tada, Y. Nishiguchi, I. Ninomiya;
Heterocycles 18, 213 (1982)
117. C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, E. Baitz-Gács, L. Töke,
P. Kolonits, J. Tamás; *Liebigs Ann.Chem.* 1983, 1269,
1278, 1292
118. C. Szántay, L. Töke, K. Honty; *Tetrahedron Lett.* 1965,
1665
119. L. Töke, K. Honty, C. Szántay; *Chem.Ber.* 102,
3248 (1969)
120. C. Szántay, K. Honty, L. Töke, L. Szabó; *Chem.Ber.* 109,
1737 (1976)
121. L. Töke, K. Honty, L. Szabó, G. Blaskó, J. Tamás,
C. Szántay; *J.Org.Chem.* 38, 2501 (1973)
122. E. Wenkert, G.D. Reynolds; *Synth.Comm.* 3, 241 (1973)
123. E. Wenkert, G. Kunesch, K. Orito, W.A. Temple, J.S. Yadav;
J.Amer.Chem.Soc. 100, 4894 (1978)
124. E. Wenkert, T.D.J. Halls, G. Kunesch, K. Orito,
R.L. Stephens, W.A. Temple, J.S. Yadav; *J.Amer.Chem.Soc.*
101, 5370 (1979)

125. F.V. Brutcher, W.D. Vanderwerff, B. Dreikorn;
J.Org.Chem. 37, 297 (1972)
126. F.V. Brutcher, H. Hinney; Tetrahedron Lett. 1979, 679
127. T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita,
K. Nagami; J.Org.Chem. 48, 1621 (1983)
128. H. Rischke, J.D. Wilcock, E. Winterfeldt; Chem.Ber.
106, 3106 (1973)
129. M. Casutt, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, 1979
130. P. Flecker, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, 1980
131. E. Hoffmann, Diplomarbeit, Universität Frankfurt, 1982
132. F.E. Ziegler, J.G. Sweeny; J.Org.Chem. 34, 3545 (1969)
133. E. Winterfeldt, H. Riesner; Synthesis 1970, 261
134. H. Riesner, E. Winterfeldt; Chem.Ber. 108, 243 (1975)
135. R. Oehl, G. Lenzer, P. Rosenmund; Chem.Ber. 109, 705
(1976)
136. H.v. Pechmann; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 17, 2384 (1884)
137. H.v. Pechmann; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 17, 936 (1884)
138. H.v. Pechmann; Liebigs Ann.Chem. 264, 272 (1891)
139. R.H. Wiley, N.R. Smith; Org.Synth., Coll.Vol. IV,
201 (1963)
140. L. Ruzicka; Helv.Chim. Acta 4, 504 (1921)
141. H. Gilman, R.R. Burtner; J.Amer.Chem.Soc. 55, 2903 (1933)
142. W.T. Caldwell, F.T. Tyson, L. Lauer; J.Amer.Chem.Soc.
66, 1479 (1944)
143. N.R. Campbell, J.H. Hunt; J.Chem.Soc. 1947, 1176
144. R.H. Wiley, N.R. Smith, L.H. Knabeschuh; J.Amer.Chem.Soc.
75, 4482 (1953)
145. S. Sugasawa, N. Sugimoto; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 72,
977 (1939)
146. Y. Ban, M. Seo; Tetrahedron 16, 5 (1961)

147. R.E. Lyle, D.A. Nelson, P.S. Anderson;
Tetrahedron Lett. 1962, 553
148. R.E. Lyle, P.S. Anderson; Adv.Heterocycl.Chem. 6,
45 (1966)
149. M. Lounasmaa, C.-J. Johansson; Acta Chem.Scand. 29,
655 (1975)
150. M. Lounasmaa, C.-J. Johansson, J. Svensson;
Acta Chem.Scand. 30, 251 (1976)
151. U. Eisner, J. Kuthan; Chem.Rev. 72, 1 (1972)
152. D.M. Stout, A.I. Meyers; Chem.Rev. 82, 223 (1982)
153. M. Lounasmaa, C.-J. Johansson; Tetrahedron 33, 113 (1977)
154. F. Bohlmann; Chem.Ber. 91, 2157 (1958)
155. W.E. Rosen; Tetrahedron Lett. 1961, 481
156. G.W. Gribble, R.D. Nelson; J.Org.Chem. 38, 2831 (1973)
157. E. Wenkert, D.K. Roychaudhuri; J.Amer.Chem.Soc. 78,
6417 (1956)
158. W.P. Blackstock, R.T. Brown, G.K. Lee; J.Chem.Soc. D
1971, 910
159. W.E. Rosen, J.N. Shoolery; J.Amer.Chem.Soc. 83,
4816 (1961)
160. M. Uskokovic, H. Bruderer, C.v. Planta, T. Williams,
A. Brossi; J.Amer.Chem.Soc. 86, 3364 (1964)
161. S.N.Y. Fanzo-Free, G.T. Furst, P.R. Srimivasan,
R.L. Lichter, R.B. Nelson, J.A. Panetta, G.W. Gribble;
J.Amer.Chem.Soc. 101, 1549 (1979)
162. G.W. Gribble, R.B. Nelson; J.Chem.Soc., Chem.Commun.
1972, 603
163. E. Wenkert, J.S. Bindra, C.-J. Chang, D.W. Cochran,
F.M. Schell; Acc.Chem.Res. 7, 46 (1974)
164. L.I. Zakharkin, I.M. Khorlina; Tetrahedron Lett.
1962, 619

165. C. Szántay, L. Töke; *Tetrahedron Lett.* 1963, 1323
166. C. Szántay, L. Töke, P. Kolonits; *J.Org.Chem.* 31, 1447 (1966)
167. M. Boch, T. Korth, J.M. Nelke, D. Pike, H. Radunz, E. Winterfeldt; *Chem.Ber.* 105, 2126 (1972)
168. A.J. Fatiadi; *Synthesis* 1976, 65, 133
169. K.E. Harding, L.M. May, K.F. Dick; *J.Org.Chem.* 40, 1664 (1975)
170. G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri; *Synthesis* 1976, 394
171. G. Cainelli, G. Cardillo, M. Orena, S. Sandri; *J.Amer.Chem.Soc.* 98, 6737 (1976)
172. S. Cacchi, F. LaTorre, D. Misiti; *Synthesis* 1979, 356
173. E.J. Corey, J.W. Suggs; *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647
174. Y.-S. Cheng, W.-L. Liu, S. Chen; *Synthesis* 1980, 223
175. E.J. Corey, G. Schmidt; *Tetrahedron Lett.* 1979, 399
176. F.S. Guziec, F.A. Luzzio; *Synthesis* 1980, 691
177. X. Huang, C.-C. Chan; *Synthesis* 1982, 1091
178. E. Santaniello, P. Ferraboschi, P. Sozzani; *Synthesis* 1980, 646
179. Y.S. Rao, R. Filler; *J.Org.Chem.* 39, 3304 (1974)
180. J.A. Parikh, W.E.v. Doering; *J.Amer.Chem.Soc.* 89, 5505 (1967)
181. A.J. Mancuso, D. Swern; *Synthesis* 1981, 165
182. K.E. Pfitzner, J.G. Moffatt; *J.Amer.Chem.Soc.* 85, 3027 (1963)
183. K.E. Pfitzner, J.G. Moffatt; *J.Amer.Chem.Soc.* 87, 5661, 5670 (1965)
184. J.D. Albright, L. Goldman; *J.Org.Chem.* 30, 1107 (1965)
185. W.W. Epstein, F.W. Sweat; *Chem.Rev.* 67, 247 (1967)

186. C. Kan-Fan, H.-P. Husson; *Tetrahedron Lett.* 1980, 4265
187. G. Rackur, M. Stahl, M. Walkowiak, E. Winterfeldt;
Chem.Ber. 109, 3817 (1976)
188. J. Gutzwiller, G. Pizzolato, M. Uskoković; *J.Amer.Chem.Soc.*
93, 5907 (1971)
189. M. Uskoković, R.L. Lewis, J.J. Partridge, C.W. Despreaux,
D.L. Pruess; *J.Amer.Chem.Soc.* 101, 6742 (1979)
190. E. Wenkert, Y.D. Vankar, J.S. Yadav; *J.Amer.Chem.Soc.*
102, 7971 (1980)
191. B. Hachmeister, D. Thielke, E. Winterfeldt; *Chem.Ber.*
109, 3825 (1976)
192. B.J. Banks, M.J. Calverley, P.D. Edwards, J. Harley-Mason;
Tetrahedron Lett. 1981, 1631
193. R. Besselièvre, J.P. Cosson, B.C. Das, H.-P. Husson;
Tetrahedron Lett. 1980, 63
194. N. Petitfrère-Auvray, J. Vercauteren, G. Massiot,
G. Lukacs, T. Sevenet, L. LeMen-Olivier; *Phytochemistry*
20, 1987 (1981)
195. D. Thielke, J. Wegener, E. Winterfeldt; *Angew.Chem.* 86,
646 (1974)
196. D. Thielke, J. Wegener, E. Winterfeldt; *Chem.Ber.* 108,
1791 (1975)
197. L. Calabi, B. Danieli, G. Lesma, G. Palmisano;
Tetrahedron Lett. 1982, 2139
198. M. Hämeilä, M. Lounasmaa; *Acta Chem.Scand.* 35, 217 (1981)
199. W.R. Ashcroft, J.A. Joule; *Tetrahedron Lett.* 1980, 2341
200. L.E. Overman, T.C. Malone; *J.Org.Chem.* 47, 5297 (1982)
201. E.N. Frankel, E.A. Emken, H.M. Peters, V.L. Davison,
R.O. Butterfield; *J.Org.Chem.* 29, 3292 (1964)
202. A. Miyake, H. Kondo; *Angew.Chem.* 80, 663 (1968)
203. M. Wrighton, M.A. Schroeder; *J.Amer.Chem.Soc.* 95,
5764 (1973)

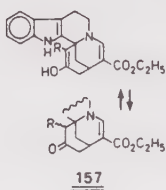
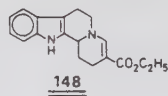
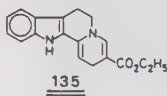
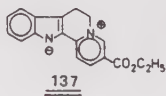
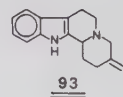
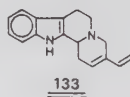
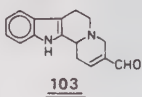
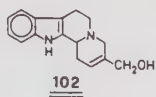
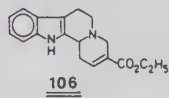
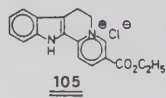
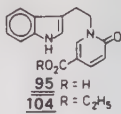
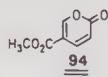
204. D.L. Reger, M.M. Habib, D.J. Fauth; J.Org.Chem. 45, 3860 (1980)
205. C.U. Pittman, B.T. Kim, W.M. Douglas; J.Org.Chem. 40, 590 (1975)
206. M. Cais, E.N. Frankel, A. Rejoan; Tetrahedron Lett. 1968, 1919
207. E.N. Frankel, E. Selke, C.A. Glass; J.Amer.Chem.Soc. 90, 2446 (1968)
208. P. Rosenmund, M. Casutt; Tetrahedron Lett. 1983, 1771
209. R.M. Kellog in F. Vögtle (Herausg.): Topics in Current Chemistry, Bd. 101, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1982, S. 111-145
210. D.S. Grierson, M. Harris, H.-P. Husson; J.Amer.Chem.Soc. 102, 1064 (1980)
211. D.S. Grierson, M. Vuilhorgne, H.-P. Husson; J.Org.Chem. 47, 4439 (1982)
212. H. Schwarz, E. Schlittler; Helv.Chim.Acta 34, 629 (1951)
213. F. Kröhnke, K. Ellegast, I. Vogt; Liebigs Ann.Chem. 600, 176, 198, 211 (1956)
214. K. Wallenfels, H. Schüly, D. Hofmann; Liebigs Ann.Chem. 621, 86, 106, 188 (1959)
215. W.-H. Gündel; Liebigs Ann.Chem. 1980, 1350
216. A.G. Anderson, G. Berkelhammer; J.Amer.Chem.Soc. 80, 992 (1958)
217. J.H. Supple, D.A. Nelson, R.E. Lyle; Tetrahedron Lett. 1963, 1645
218. M. Lounasmaa, M. Puhakka; Acta Chem.Scand. 32, 77 (1978)
219. M. Lounasmaa, P. Juutinen, P. Kairisalo; Tetrahedron 34, 2529 (1978)
220. M. Lounasmaa, R. Jokela; Tetrahedron Lett. 1978, 3609

221. P.J. Brignell, U. Eisner, P.G. Farrell; J.Chem.Soc. B 1966, 1083
222. E.M. Kosower, T.S. Sorensen; J.Org.Chem. 27, 3764 (1962)
223. M. Lounasmaa, A. Koskinen; Tetrahedron Lett. 1982, 1489
224. C. Djerassi, H.J. Monteiro, A. Walser, L.J. Durham; J.Amer.Chem.Soc. 88, 1792 (1966)
225. R. Yamaguchi, Y. Nakazono, M. Kawanisi; Tetrahedron Lett. 1983, 1801
226. K. Wallenfells, H. Diekmann; Liebigs Ann.Chem. 621, 166 (1959)
227. R.M. Wilson, F. DiNinno; Tetrahedron Lett. 1970, 289
228. M. Wada, M. Nakatani, K. Akiba; Chem.Lett. 1983, 39
229. F. Guibe, D.S. Grierson, H.-P. Husson; Tetrahedron Lett. 1982, 5055
230. M. Bonin, R. Besselièvre, D.S. Grierson, H.-P. Husson; Tetrahedron Lett. 1983, 1493
231. A. Koskinen, M. Lounasmaa; Tetrahedron 39, 1627 (1983)
232. A. Koskinen, M. Lounasmaa; J.Chem.Soc., Chem. Commun. 1983, 821
233. A. Koskinen, M. Lounasmaa; Tetrahedron Lett. 1983, 1951
234. R.A. Abramovitch, D.L. Strubble; Tetrahedron 24, 357 (1968)
235. A.J. Gaskell, J.A. Joule; Tetrahedron 23, 4053 (1967)
236. N.J. Dastoor, A.A. Gorman, H. Schmid; Helv.Chim.Acta 50, 213 (1967)
237. R.A. Abramovitch, D.L. Strubble; Tetrahedron Lett. 1966, 289
238. R.A. Abramovitch, M.M. Rogić, S.S. Singer, N. Venkateswaran; J.Org.Chem. 37, 3577 (1972)
239. R.A. Abramovitch, S.S. Singer; J.Org.Chem. 41, 1712 (1976)

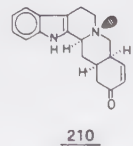
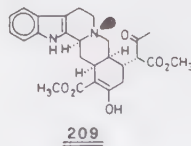
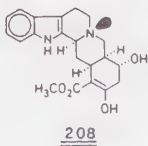
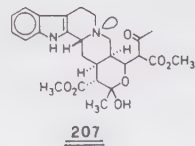
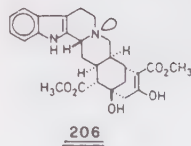
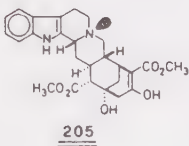
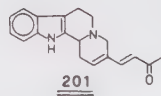
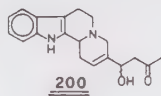
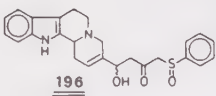
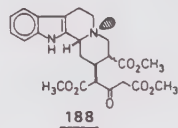
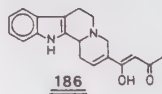
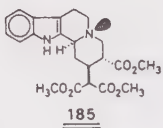
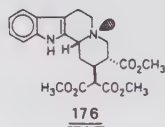
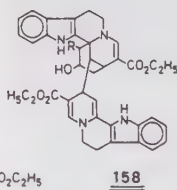
240. R.A. Abramovitch, S.S. Singer, M.M. Rogić, D.L. Strubble;
J.Org.Chem. 40, 34 (1975)
241. E. Winterfeldt, H. Radunz, T. Korth; Chem.Ber. 101,
3172 (1968)
242. M. Lounasmaa, M. Hämeilä; Tetrahedron 34, 437 (1978)
243. L. Bartlett, N.J. Dastoor, J. Hrbek, W. Klyne, H. Schmid,
G. Snatzke; Helv.Chim.Acta 54, 1238 (1971)
244. H.B. McPhillamy, C.F. Huebner, E. Schlittler,
A.F.St. André, P.R. Ulshafer; J.Amer.Chem.Soc. 77,
4335 (1955)
245. E. Wenkert, D.K. Roychaudhuri; J.Org.Chem. 21,
1315 (1956)
246. F. Bohlmann; Chem.Ber. 92, 1798 (1959)
247. E. Winterfeldt, A.J. Gaskell, T. Korth, H.-E. Radunz,
M. Walkowiak; Chem.Ber. 102, 3558 (1969)
248. F.L. Weisenborn, P.A. Diassi; J.Amer.Chem.Soc. 78,
2022 (1956)
249. E. Wenkert, D.K. Roychaudhuri; J.Amer.Chem.Soc. 80,
1613 (1958)
250. A. Ahond, A. Cavé, C. Kan-Fan, H.-P. Husson,
J.de Rostolan, P. Potier; J.Amer.Chem.Soc. 90, 5622 (1968)
251. H.-P. Husson, L. Chevolot, Y. Langlois, C. Thal, P. Potier;
J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1972, 930
252. L. Chevolot, H.-P. Husson, P. Potier; Tetrahedron 31,
2491 (1975)
253. H. Ernst, B. Hauser, E. Winterfeldt; Chem.Ber. 114,
1894 (1981)
254. H. Ernst, E. Ottow, H.-G. Recker, E. Winterfeldt;
Chem.Ber. 114, 1907 (1981)
255. R.v. Schilling, D. Vorländer; Liebigs Ann.Chem. 308,
184 (1899)

256. A. Sonn; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 61, 2479 (1928)
257. H.E. Radunz; Kontakte (Merck) 1977 (1), 3
258. T.M. Harris, C.M. Harris; Org.React. 17, 155 (1969)
259. S.N. Huckin, L. Weiler; J.Amer.Chem.Soc. 96, 1082 (1974)
260. E.M. Kaiser, J.D. Petty, P.L.A. Knutson; Synthesis 1977, 509
261. H. Günther, NMR-Spektroskopie, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1973, S. 283
262. J. Scheiber, F. Meisel; Ber.Dtsch.Chem.Ges. 48, 238 (1915)
263. F.J. Vinnick, Y. Pan, H.W. Gschwend; Tetrahedron Lett. 1978, 4221
264. S. Yamagiwa, N. Hoshi, H. Sato, H. Kosugi, H. Uda; J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1 1978, 214
265. I. Kuwajima, H. Iwasawa; Tetrahedron Lett. 1974, 107
266. E.J. Corey, D. Enders; Chem.Ber. 111, 1362 (1978)
267. R.R. Arndt, C. Djerassi; Experientia 21, 566 (1965)
268. Zur Stereoselektivität der katalytischen Hydrierung des Normal-Yohimbinons 63 existieren widersprüchliche Literaturangaben (120,132).
269. P.A. Grieco, D. Boxler, C.S. Pogonowski; J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1974, 497
270. G.H. Posner; Org.React. 19, 1 (1972)
271. J.F. Normant; Synthesis 1972, 63
272. C. Chuit, J.P. Foulon, J.F. Normant; Tetrahedron 37, 1385 (1981)
273. D.L.J. Clive, V. Farina, P. Beaulieu; J.Org.Chem. 47, 2572 (1982)
274. B.H. Lipshutz; Tetrahedron Lett. 1983, 127

275. E.J. Corey, D. Enders, M.G. Bock; Tetrahedron Lett. 1976, 7
276. E.J. Corey, D. Enders; Chem.Ber. 111, 1337 (1978)
277. E.J. Corey, D. Enders; Tetrahedron Lett. 1976, 11
278. E.J. Corey, D.L. Boger; Tetrahedron Lett. 1978, 4597
279. G.R. Newkome, D.L. Fishel; Org.Synth. 50, 102 (1970)
280. G.B. Kauffman, R.P. Pinnell; Inorg.Synth. 6, 3 (1960)
281. G.B. Kauffman, L.A. Teter; Inorg.Synth. 7, 9 (1963)
282. E.J. Corey, S. Knapp; Tetrahedron Lett. 1976, 3667, 4687
283. H.D. Durst, L. Liebeskind; J.Org.Chem. 39, 3271 (1974)
284. G.V. Krysthal, V.V. Kulganek, V.F. Kucherov, L.A. Yanovskaya; Synthesis 1979, 107
285. E. Yamanaka, E. Maruta, S. Kasamatsu, N. Aimi, S. Sakai; Tetrahedron Lett. 1983, 3861
286. R.R. Ernst; Adv.Magn.Res. 2, 59 (1966)
287. A. Delisle; Liebigs Ann.Chem. 260, 250 (1890)
288. C.R. Johnson, J.E. Keiser; Org.Synth. 46, 78 (1966)
289. G.W. Gribble, R.B. Nelson; J.Org.Chem. 39, 1845 (1974)
290. M. Hesse in Fortschritte der Massenspektrometrie (H. Budzikiewicz, Herausg.), Vol. 1/Indolalkaloide (Teil 1), Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 198



R = CO₂C₂H₅



F o r m e l ü b e r s i c h t

Lebenslauf

30. Juli 1952	geboren in Berlin-Lichterfelde
April 1959 - November 1962	5. Grundschule in Berlin-Steglitz
Dezember 1962 - März 1963	Pestalozzi-Schule in Kelkheim/Ts.
April 1963	Leibniz-Gymnasium in Frankfurt/ Main-Höchst
Juni 1971	Abitur
Juli 1971 - Juni 1973	Bundeswehr
Oktober 1973 - September 1974	Chemie-Studium an der Universität Dortmund
Oktober 1974	Chemie-Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main
Februar 1976	Diplom-Chemiker-Vorprüfung
April 1979	Diplom-Chemiker-Hauptprüfung Diplomarbeit unter Anleitung von Prof.Dr. P. Rosenmund
Juni 1979 - August 1983	Anfertigung der vorliegenden Doktorarbeit am Institut für Organische Chemie unter Anleitung von Prof.Dr. P. Rosenmund
seit Juli 1979	wissenschaftlicher Angestellter am gleichen Institut

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und
Dozenten:

F. Becker, H. Bock, F.J. Comes, H. tom Diek, F. Eisele,
H. Fritz, H. Hartmann, K. Hensen, F. Huber, E. te Kaat,
H. Kessler, R. Kochendörffer, K.H. König, D. Leibfritz,
M. Mehring, H. Müser, E. Mutschler, L. Papula, G. Quinkert,
D. Rehm, H.W. Roesky, P. Rosenmund, W. Sterzel, W.-D. Stohrer,
M. Trömel

